



การรักษาหลอดเลือดสมองโป่งพอง ที่ยังไม่แตก (management of unruptured intracranial aneurysm)

ปภุชน จิตติภิมย์ศักดิ์

บทนำ

หลอดเลือดโป่งพอง (aneurysm) หมายถึง การโป่งพองของหลอดเลือด ซึ่งอาจเป็นลักษณะที่เป็นกระเปาะแยกออกมาจากหลอดเลือดหลัก (saccular) ซึ่งมักเกิดในตำแหน่งทางแยกของหลอดเลือด (bifurcation) หรือเป็นการโป่งพองของหลอดเลือดทั้งลำ (fusiform)

หลอดเลือดสมองโป่งพอง (cerebral/intracranial aneurysm) หมายถึงการโป่งพองของหลอดเลือดสมอง โดยจะหมายถึงหลอดเลือดตั้งแต่เลยระดับฐานกะโหลกศีรษะขึ้นไป โดยจะเกิดเป็นกระเปาะที่ยังไม่แตก (unruptured intracranial aneurysm, UIA) และ มีการดำเนินโรคที่อาจตามมาด้วยการแตก (ruptured intracranial aneurysm, RIA) เป็นลักษณะเลือดออกใต้ชั้นเยื่อหุ้มสมองอะแร็กนอยด์ (subarachnoid hemorrhage, SAH) ได้ โดย RIA พบเป็นสาเหตุของ non traumatic SAH สูงถึงร้อยละ 80 อุบัติการณ์การเกิด SAH พบได้ประมาณ 6-10 รายต่อประชากร 100,000 ราย ต่อปี⁽¹⁾ แต่มีอัตราการเสียชีวิต (aneurysmal SAH fatality) สูงร้อยละ 35 และมีเพียง 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่รอดชีวิตที่สามารถกลับไปดำเนินชีวิตได้เหมือนเดิม⁽²⁾ จึงถือเป็นโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ควรละเลย

การรักษาหลอดเลือดสมองโป่งพองที่แตกแล้วมักได้ผลการรักษาที่ไม่ดี ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิต และทุพพลภาพสูง ทางผู้เขียนได้เคยสรุปแนวทางการรักษาไว้แล้ว⁽³⁾ การรักษาผู้ป่วย

หลอดเลือดสมองโป่งพองที่ยังไม่แตกจะมีความท้าทายในการรักษามากกว่า เนื่องจากหากประสบผลสำเร็จ จะให้ผลการรักษาที่ดีกว่าการรักษาหลอดเลือดสมองโป่งพองที่แตกแล้วมาก อย่างไรก็ตามอาจมีความเสี่ยงจากการรักษาก่อให้เกิดผลแทรกซ้อนกับผู้ป่วยได้ ผู้รักษาจึงจำเป็นต้องมีความรู้ ความชำนาญ เกี่ยวกับ กลไก ระบาดวิทยา การดำเนินโรค และ การรักษา เป็นอย่างดี เพื่อช่วยในการตัดสินใจแนวทางการรักษา ซึ่งจะกล่าวถึงโดยละเอียดในบทความนี้

กลไกการเกิดหลอดเลือดสมองโป่งพอง

สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากความเสื่อมของผนังหลอดเลือด (atherosclerotic changes) จากลักษณะหลอดเลือดสมองที่มีชั้นผนังหลอดเลือดที่บางโดยเฉพาะชั้น tunica adventitia และ ล้อมรอบด้วยน้ำหล่อเลี้ยงสมอง (cerebrospinal fluid, CSF) ที่มีแรงต้านทานต่ำ ดังนั้น เมื่อเกิดความเสื่อม จึงมีการเกิดเป็นกระเปาะ (aneurysmal formation) ได้มากกว่าหลอดเลือดโป่งพองในร่างกายบริเวณอื่น โดย Etminan และคณะ⁽⁴⁾ ได้ใช้ radiocarbon birth dating ($^{14}\text{CO}_2$) ในการศึกษาอายุของ collagen ที่ aneurysm wall ทั้งชนิดที่แตกและไม่แตก พบว่าโดยส่วนใหญ่ประกอบด้วย collagen type I ที่มีอายุน้อยกว่า 5 ปี แสดงให้เห็นว่า aneurysm เป็นโรคของความเสื่อมที่เกิดขึ้นใหม่ ไม่ใช่รอยโรคที่เป็นมาแต่กำเนิด และพบว่าอายุของ collagen ที่ aneurysm wall นั้นใหม่กว่าในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง อาทิ การสูบบุหรี่ และ ความดันโลหิตสูง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง (1.6 ± 1.2 ปี และ 3.9 ± 3.3 ปี, $p=0.012$)

ปัจจัยทางกายวิภาคและสรีรวิทยาส่งผลในการเกิด aneurysm โดยมักพบ aneurysm ได้ใน ตำแหน่งการแตกแขนงของหลอดเลือดที่ฐานสมอง (circle of Willis) อาทิ internal carotid artery (ICA), posterior communicating artery (PCoA) junction, anterior communicating artery (ACoA) junction, middle cerebral artery (MCA) bifurcation, basilar artery (BA) tip bifurcation, ตำแหน่งที่ผนังหลอดเลือดมีการแยกออกจากกัน (fenestration) ตำแหน่งที่มีการโค้งของหลอดเลือด โดยมักพบที่ส่วนโค้งด้านนอก (outer curve) การไหลเวียนของเลือดที่สูงขึ้น จากการมีหลอดเลือดเชื่อมต่อผิดปกติ (arteriovenous malformation/shunt) การมี hypoplasia หรือ vasculopathy ของหลอดเลือดอีกข้าง ทำให้เลือดต้องเพิ่มการไหลผ่านหลอดเลือดในปริมาณที่สูงขึ้น (vascular stress) ล้วนส่งผลในการเกิด aneurysm⁽⁵⁾

จากปัจจัยข้างต้น ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือด (endothelial inflammation) ทำให้มีการห่างตัวของชั้น internal elastic lamina เกิด myointimal hyperplasia มีการเพิ่มขึ้นของ inflammatory cell ซึ่ง macrophage ถือเป็นกลุ่มเซลล์หลักที่เริ่มก่อให้เกิดการหลั่งของ inflammatory cytokine ตามมา อาทิ monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) เกิดกระบวนการ apoptosis เกิดการหลั่งสาร proteases

ตัวที่สำคัญ คือ matrix metalloproteinases (MMPs) ซึ่งจะกระตุ้นกระบวนการย่อยสลาย extracellular matrix และ smooth muscle cell นอกจากนี้ neutrophil ก็มีบทบาทในการหลั่ง เอนไซม์ elastase ย่อยสลาย elastin ทำให้ผนังหลอดเลือดอ่อนแอลง ในส่วนของ T lymphocyte ก็มีส่วนในการผลิต proinflammatory cytokine ซึ่งกระบวนการอักเสบทั้งหมดจะก่อให้เกิดการ ขยายขนาด ไป่พอง และแตกได้⁽⁶⁾

นอกจากความเสี่ยงของผนังหลอดเลือดแล้ว ปัจจัยด้านอื่น ๆ อาทิ โรคความผิดปกติ ของเนื้อเยื่อ (connective tissue disease) ได้แก่ autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome โรคความผิดปกติของระบบหัวใจและ หลอดเลือด เช่น coarctation of aorta, bicuspid aortic valve ก็เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดหลอดเลือด สมองโป่งพองได้เช่นเดียวกัน ซึ่งโดยรวมปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ พบได้น้อยกว่าร้อยละ 10 ของ UIA ที่พบทางคลินิก⁽⁷⁾ ในส่วนปัจจัยทางครอบครัว แม้ว่าจะพบหลอดเลือดสมองโป่งพองได้สูงขึ้นใน ผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวที่มีหลอดเลือดสมองโป่งพองหรือ SAH แต่ในปัจจุบันยังไม่สามารถ หาปัจจัยทาง genetic ที่ชัดเจนในการอธิบายได้^(8, 9)

สาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดหลอดเลือดสมองโป่งพอง ได้แก่ สาเหตุจากอุบัติเหตุ การฉีก ของผนังหลอดเลือด (dissection) การติดเชื้อ มีกลไกการเกิด การดำเนินโรค และการรักษาที่ต่าง ออกไป จึงไม่ได้กล่าวถึงในบทความนี้

ระบาดวิทยา

ยังไม่มีข้อมูลอุบัติการณ์ (incidence) ของการเกิด UIA เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่สามารถ ตรวจสอบติดตามประชากรเพื่อดูการเกิดโรคใหม่ในช่วงเวลาที่เหมาะสมได้ จึงมีเพียงค่า ความชุก (prevalence) ซึ่งขึ้นกับ กลุ่มประชากรที่ศึกษา และ ลักษณะการสืบค้น มีทั้งรายงานจาก การทำ autopsy หรือจากการทำ imaging โดยจะตรวจพบได้สูงกว่าในรายงานที่ตรวจโดย imaging ในประชากรทั่วไปค่าความชุกของ UIA จะอยู่ที่ประมาณร้อยละ 2-3⁽¹⁰⁾ พบสูงสุดในกลุ่มประชากร อายุ 40-60 ปี⁽¹¹⁾ และพบว่าร้อยละ 20-30 ของผู้ป่วย UIA จะพบมี aneurysm มากกว่า 1 เม็ด⁽¹²⁾

จากข้อมูล population-based data ข้างต้นพอจะประเมินคร่าว ๆ ได้ว่า ในประชากร 100,000 ราย จะมี UIA ประมาณ 2,000-3,000 ราย และจะมี ประมาณ 6-10 รายที่มีการแตก ต่อปี ดังนั้นจะมีการแตกเกิดขึ้นประมาณ 1 ใน 200-500 UIA ต่อปี ได้ rupture rate ประมาณ ร้อยละ 0.2-0.5 ต่อปี ซึ่งค่อนข้างจะคลาดเคลื่อนกับการศึกษาที่เป็นลักษณะ cohort study ที่จะได้แจ้งรายละเอียดต่อไปในบทความ แสดงถึงความคลาดเคลื่อนในการเก็บข้อมูลในกลุ่มประชากร หรือ bias ของกลุ่มศึกษา

ในบางกลุ่มประชากรจะพบ UIA ได้สูงขึ้น ได้แก่ ADPKD การมีญาติที่เป็นหลอดเลือด

สมองโป่งพองหรือเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมอง เพศหญิง การใช้แอลกอฮอล์ ดังสรุปในตารางที่ 1⁽¹⁵⁾

ในส่วนของประวัติครอบครัว หากบุคคลนั้น มีญาติสายตรง (first-degree relative) ซึ่งหมายถึง พ่อ แม่ ลูก พี่น้อง 1 คน มีประวัติเป็น aneurysm หรือเคยมี SAH จะมีความชุกเพิ่มเป็นร้อยละ 4 และหากมีญาติสายตรง 2 คน ที่มีประวัติดังกล่าว ความชุกจะเพิ่มเป็นร้อยละ 8 (4 เท่า เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป)⁽¹³⁾ โดยในผู้ป่วยที่ตรวจพบ aneurysm ในกรณีที่ไม่พบประวัติครอบครัว หรือมีญาติสายตรงเพียง 1 คนที่มีประวัติ จะถือเป็นผู้ป่วยที่ตรวจพบแบบครั้งคราวในครอบครัว (sporadic type) หากมีญาติสายตรงตั้งแต่ 2 คนขึ้นไปที่มีประวัติ จะถือเป็นผู้ป่วยที่ตรวจพบได้บ่อยในครอบครัว (familial type) พบว่าใน familial type aneurysm มีโอกาสที่จะมีขนาดใหญ่กว่า พบในตำแหน่ง MCA, และพบได้หลายตำแหน่งมากกว่า sporadic type^(9, 14)

ตารางที่ 1. แสดงปัจจัยเสี่ยงของการเกิด aneurysm⁽¹⁵⁾

Risk factors	การศึกษา	N	Increase in risk (95% CI)
Smoking	2001 Juvela และคณะ ⁽¹⁶⁾	87	OR 4.07 (1.09-15.15)
	2013 Vlak และคณะ ⁽¹⁷⁾	206	OR 3.0 (2.0-4.5)
	2005 Wermer และคณะ ⁽¹⁸⁾	610	HR 3.8 (1.5-9.4)
	2016 Lindgren และคณะ ⁽¹⁹⁾	1,419	HR 5.61 (2.86-11.1)
Hypertension	2005 Wermer และคณะ ⁽¹⁸⁾	610	HR 2.3 (1.1-4.9)
	2013 Vlak และคณะ ⁽¹⁷⁾	206	OR 2.9 (1.9-4.6)
Smoking + Hypertension	2013 Vlak และคณะ ⁽¹⁷⁾	206	OR 8.3 (4.5-15.2)
Family history for stroke other than SAH	2013 Vlak และคณะ ⁽¹⁷⁾	206	OR 1.6 (1.0-2.5)
Positive familial history for aneurysm	2005 Wermer และคณะ ⁽¹⁸⁾	610	HR 2.7 (1.0-7.4)
Multiple aneurysms	2005 Wermer และคณะ ⁽¹⁸⁾	610	HR 3.2 (1.2-8.6)
Female sex	2001 Juvela และคณะ ⁽¹⁶⁾	87	OR 4.73 (1.16-19.38)
	2011 Vlak และคณะ ⁽²⁰⁾	94,912	PR 1.61 (1.02-2.54)
ADPKD	2011 Vlak และคณะ ⁽²⁰⁾	94,912	PR 6.9 (3.5-14.0)

HR: hazard ratio, OR: odd ratio, PR: prevalence ratio, CI: confidence interval

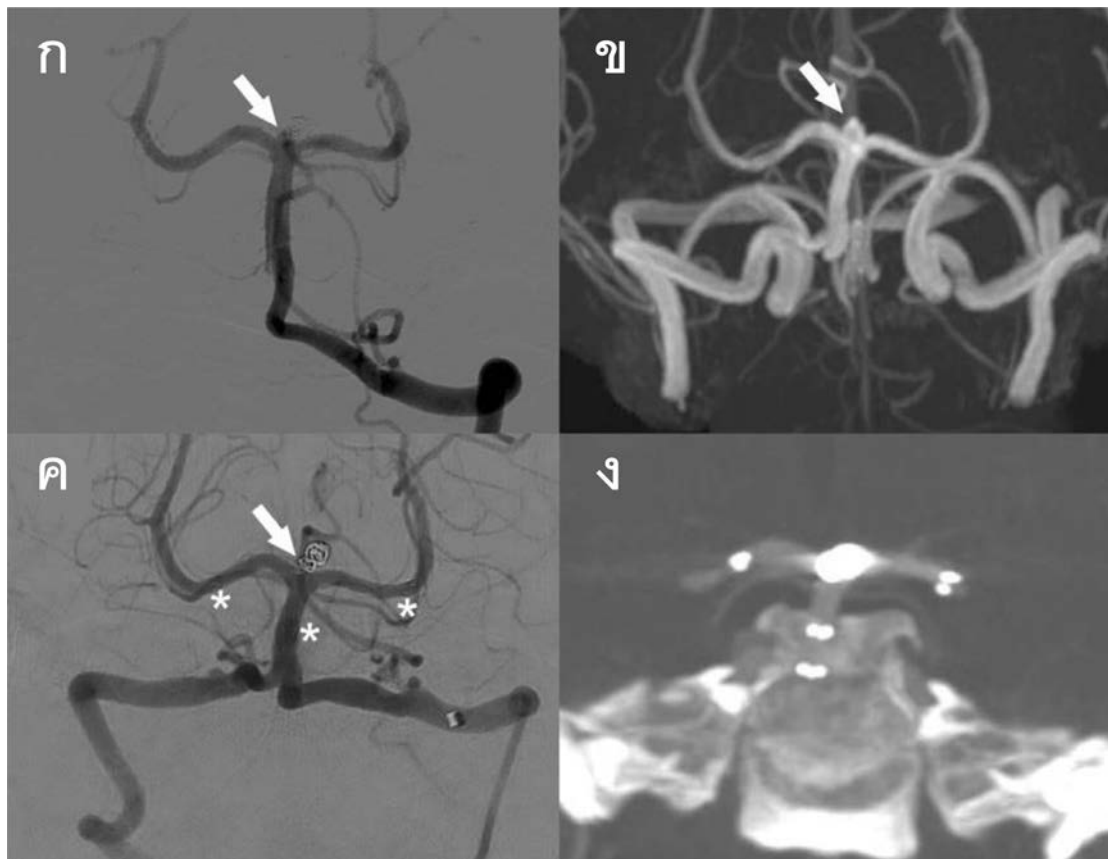
ลักษณะทางคลินิก

ส่วนใหญ่เป็นการตรวจพบโดยบังเอิญ (incidental finding) ในผู้ป่วยที่มาตรวจด้วยอาการปวดศีรษะเรื้อรัง หรือมีอาการมึนงง ชัก หรือตรวจพบร่วมกับ aneurysm เม็ดอื่นที่แตก ในบางรายอาจมีอาการของ aneurysm กดทับเส้นประสาท (nerve compression) อาทิ ภาพไม่ชัด หนึ่งตาตก เห็นภาพซ้อน กลอกตาไม่ได้ เจ็บบริเวณใบหน้า หรือใบหน้ากระตุก หรือเป็นอาการซึ่งเกิดจากลิ่มเลือดที่ค้างใน aneurysm ที่มีขนาดใหญ่ (large-giant aneurysm) หลุดไปอุดตันหลอดเลือดสมองส่วนปลาย

รังสีวิทยา

เทคนิคการตรวจหลอดเลือดสมองเพื่อหา aneurysm ในปัจจุบัน gold standard ยังคงเป็น digital subtraction angiogram (DSA) โดยการใส่สายสวนในหลอดเลือดแดงเพื่อฉีดสารทึบรังสีเพื่อตรวจหลอดเลือดสมอง ซึ่งมีจุดเด่นคือความคมชัดของภาพ และสามารถดูลักษณะการไหลเวียนของเลือด (hemodynamic) ได้ด้วย การสร้างภาพสามมิติ (3D reconstruction) จะช่วยแก้ปัญหาการทับซ้อนของหลอดเลือดทำให้เห็นหลอดเลือดสมองโป่งพองได้ชัดเจนยิ่งขึ้น นอกเหนือจากนี้ยังสามารถให้การรักษาได้อีกด้วย อย่างไรก็ตาม ถือเป็นวิธีที่ invasive เนื่องจากมีความเสี่ยงจากการทำหัตถการ ซึ่งพบได้ <ร้อยละ 0.3⁽²¹⁾

ในส่วนวิธี non invasive ได้แก่การทำ computed tomography angiography (CTA) และ magnetic resonance angiogram (MRA) ในปัจจุบัน เป็นที่นิยมและได้รับการยอมรับให้ใช้ทดแทนได้ทั้งในด้านการวินิจฉัย และการตรวจติดตามหลังการรักษา⁽¹¹⁾ เนื่องจากมีพร้อมให้ตรวจในหลายพื้นที่ ทำการตรวจได้เร็ว และมีรายละเอียดของการตรวจที่ดีขึ้น โดยการตรวจ CTA มีความไวร้อยละ 95 และความจำเพาะร้อยละ 96⁽²²⁾ ในขณะที่ MRA ที่ใช้เทคนิค time of flight (TOF) โดยไม่ต้องฉีด contrast หรือ เพิ่มการฉีด contrast (contrast enhanced) มีความไวร้อยละ 95 และความจำเพาะร้อยละ 89⁽²³⁾ เมื่อเทียบกับการตรวจ DSA อย่างไรก็ตาม การตรวจโดยวิธี non invasive จะได้ผลไม่ค่อยดีนักในการตรวจหา aneurysm ในขนาดที่เล็กกว่า 3 มม. โดย CTA มีความไวร้อยละ 61 และ MRA มีความไวร้อยละ 38⁽²⁴⁾ ในส่วนข้อดี ข้อเสียของการตรวจแต่ละประเภท ได้ยกตัวอย่างในรูปที่ 1 และ สรุปไว้ในตารางที่ 2⁽²⁵⁾



รูปที่ 1. แสดง basilar tip aneurysm ก. DSA หลังการ coil 2 ปี ลูกศร แสดง aneurysm recurrence ประมาณ 2 มม. จะเห็นว่าภาพที่ได้ไม่ถูกรบกวนจาก artifact ของ coil mass ข. MRA-TOF หลังรูป ก. 3 ปี ลูกศรแสดงตำแหน่ง recurrence ที่ใหญ่ขึ้นเล็กน้อย จะสังเกตได้ว่า คุณภาพของภาพค่อนข้างดี มี artifact จาก coil mass ไม่มาก ค. DSA หลังการรักษาเพิ่มด้วยการ coiling + Y stent (*แสดงตำแหน่ง markers ของ stent) และ ง. CTA หลังการรักษา จะสังเกตเห็น ฐานกะโหลกบริเวณใกล้เคียง ซึ่งอาจบดบังหลอดเลือด นอกจากนี้ยังมี artifact จากอุปกรณ์ coil และ stent ทำให้การประเมินหลอดเลือดบริเวณใกล้เคียงทำได้ยาก

ตารางที่ 2. เปรียบเทียบข้อดี-ข้อเสีย ของการส่งตรวจ ทาง imaging ใน UIA⁽²⁵⁾

Modality	ข้อดี	ข้อเสีย
CTA	Noninvasive ได้ภาพในเวลาเร็ว มีพร้อมใช้ในหลายพื้นที่ทั่วประเทศ ความละเอียด (resolution) ได้ถึงระดับ ประมาณ 1 มม. เทียบรอยโรคกับฐานกะโหลกได้ดี เพื่อ วางแผนการผ่าตัด ค่าใช้จ่ายน้อย	ได้รับ ionizing radiation (ร้อยละ 40 เทียบกับ DSA) มีการใช้ iodinated contrast รายละเอียดจะแย่ลงในกรณีโรคไตเรื้อรัง กะโหลก
MRA	Noninvasive ไม่มี ionizing radiation ไม่มีการใช้ iodinated contrast มี beam hardening และ streak artifact ที่น้อยกว่า CTA	รายละเอียดภาพน้อยที่สุด ไม่สามารถใช้ตรวจได้ในกรณี มีอุปกรณ์ metallic บางชนิด อาทิ pacemaker, aneurysm clip รุนเกิน มีความเสี่ยงในการเกิด nephrogenic systemic fibrosis ในกรณีที่มีการฉีด Gadolinium contrast โดยเฉพาะในรายที่มีการ ทำงานของไตที่ไม่ดี
DSA	Gold standard ความละเอียดสูง ความไว และความจำเพาะสูงสุด สามารถใช้ในการรักษาได้	Invasive ค่าใช้จ่ายสูงสุด ทำได้เฉพาะบางสถาบัน มีการใช้ iodinated contrast ได้รับ ionizing radiation มีความเสี่ยงต่อ thromboembolism เลือด ออกในสมองหรือที่ puncture site vascular injury การติดเชื้อ

CTA: computed tomogram angiogram

ความเสี่ยงในการแตกของหลอดเลือดสมองโป่งพอง (risk of aneurysm rupture)

เนื่องจากผู้ป่วยหลอดเลือดสมองโป่งพองจำนวนหนึ่ง จะมีการแตกตามมา ก่อให้เกิด SAH นำมาซึ่งความทุกข์ทรมานรวมถึงเสียชีวิต จึงมีการศึกษาแบบ cohort หลาย ๆ การศึกษาที่พยายามบอกถึงปัจจัยเสี่ยงในการแตก ทั้งนี้ผู้เขียนขอเสนอเฉพาะการศึกษาหลัก ๆ ที่มักมีการอ้างถึง และส่งผลต่อแนวทางการรักษาในปัจจุบัน

1998 the international study of unruptured intracranial aneurysms (ISUIA)⁽²⁶⁾

ทำการศึกษาในผู้ป่วย 2,621 ราย ใน 53 สถาบันในสหรัฐอเมริกา แคนาดา และยุโรป โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม คือ ก. กลุ่มที่ไม่มีประวัติอดีตที่มี SAH และ ข. กลุ่มที่มีประวัติอดีตที่มี SAH นำมาก่อน ทำการศึกษา แบบย้อนหลัง ในผู้ป่วย 1,449 ราย ระหว่างปี ค.ศ. 1970-1991 เพื่อศึกษาลักษณะการดำเนินโรคของ UIA และทำการศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วย 1,172 ราย ระหว่างปี ค.ศ. 1991-1995 เพื่อประเมินผลของการรักษา (ผ่าตัด ร้อยละ 80-90) ในส่วนของการดำเนินโรคพบว่า เมื่อติดตาม UIA ไปเฉลี่ย 8.3 ปี พบมีการแตก 32 รายใน 1,449 ราย (ร้อยละ 2) และพบว่าความเสี่ยงในการแตกของ UIA <10 มม. ในกลุ่ม 1 คือร้อยละ 0.05/ปี ในกลุ่ม 2 คือร้อยละ 0.5/ปี และ UIA ≥10 มม. อยู่ที่ <ร้อยละ 1/ปี ทั้งสองกลุ่ม ในขณะที่ผลของการรักษาพบว่า มีอัตราป่วยหรือตายในกลุ่ม 1 อยู่ที่ร้อยละ 15.7 และในกลุ่ม 2 อยู่ที่ร้อยละ 13.1 ที่ 1 ปี จากผลการศึกษาแสดงถึงความเสี่ยงจากการรักษาจะมีมากกว่าความเสี่ยงจากการดำเนินโรคมาก

2003 ISUIA-2 (ตารางที่ 3⁽⁷⁾)

เป็นการศึกษาไปข้างหน้า จากกลุ่มผู้ศึกษา ISUIA เดิม โดยศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย UIA ในช่วงปี ค.ศ. 1991-1998 จำนวน 4,060 ราย โดยมี 1,692 ราย (2,686 UIAs) ที่ไม่ได้รับการรักษาเฉพาะ และมี 2,368 ราย ที่ได้รับการรักษาเฉพาะ แยกเป็น surgery 1,917 ราย endovascular treatment (EVT) 451 ราย แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มในเรื่องประวัติการมี SAH เหมือน ISUIA ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาเฉพาะ มี mean FU 4.1 ปี โดยมีผู้ป่วย 534 ราย (ร้อยละ 32) ออกจากการติดตามเพื่อไปทำการรักษาเฉพาะ นำข้อมูลติดตามใน 5 ปีแรกมาพิจารณา พบมีการแตก 49 ราย (ร้อยละ 3) และคำนวณความเสี่ยงในการแตกใน 5 ปีมาดังแสดงในตารางที่ 3 ในขณะที่ผลของการรักษาพบว่า มีอัตราป่วยและตาย จากการรักษาด้วยการผ่าตัดร้อยละ 10-13 และ EVT ร้อยละ 7-10 ที่ 1 ปี

การศึกษานี้ยืนยันความเสี่ยงจากการรักษาที่สูงกว่า การติดตาม aneurysm ที่มีขนาดเล็ก อย่างไรก็ตาม การที่มีจำนวนการแตกเกิดขึ้นน้อย และ การที่มีผู้ป่วยออกจากการติดตามจำนวนมาก ทำให้ค่าความน่าเชื่อถือลดลง

ตารางที่ 3. แสดงความเสี่ยงในการแตกใน 5 ปี ของหลอดเลือดสมองโป่งพอง ในการศึกษา ISUIA-2⁽⁷⁾

Location	<7 มม.		7-12 มม. (ร้อยละ)	13-24 มม. (ร้อยละ)	≥25 มม. (ร้อยละ)
	กลุ่ม 1 (ร้อยละ)	กลุ่ม 2 (ร้อยละ)			
Cavernous carotid artery (N=210)	0	0	0	3.0	6.4
ACA/MCA/ICA	0	1.5	2.6	14.5	40
Posterior circulation/PCoA	2.5	3.4	14.5	18.4	50

2000 Juvela และคณะ^(27, 28)

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในฟินแลนด์ เนื่องจากก่อนปี ค.ศ. 1979 ยังไม่มีการรักษาเฉพาะใด ๆ สำหรับ UIA เพื่อขจัดปัญหาการเลือกผู้ป่วยไปทำการรักษาเฉพาะที่อาจเกิดขึ้นได้ระหว่างการศึกษานี้ใหม่ ๆ โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วย 142 ราย (181 UIAs) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่เคยมี aneurysm แตกมาก่อนและได้รับการรักษา clipping แล้ว (131 ราย) ส่วนน้อยเป็นผู้ป่วยไม่มีอาการเจอโดยบังเอิญ 5 ราย และ ผู้ป่วยที่มีอาการ 6 รายตั้งแต่ปี ค.ศ. 1950 จนผู้ป่วยเสียชีวิต หรือ มี SAH หรือจนถึงปี ค.ศ. 1997-1998 ได้ median FU 19.7 ปี พบมีการแตกครั้งแรกทั้งหมด 33 ครั้ง ได้เป็นความเสี่ยงการแตกร้อยละ 1.3/ปี และประเมินความเสี่ยงสะสมในการแตกหลังการวินิจฉัย 10, 20 และ 30 ปี ที่ร้อยละ 10.5, 23 และ 30.3 ตามลำดับ และยังพบปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ในการแตก ได้แก่ อายุที่เป็นปัจจัยผกผัน RR 0.97 (95%CI 0.93-1) ขนาดที่ใหญ่ขึ้น RR 1.11 (95%CI 1-1.23) การสูบบุหรี่ RR 1.46 (95%CI 1.04-2.06) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง active smoker RR 3.04 (95%CI 1.21-7.66)

2014 Korja และคณะ⁽²⁹⁾

เป็นการศึกษาย้อนหลังในฟินแลนด์ กลุ่มเดียวกับ Juvela ในปี ค.ศ. 2000 โดยเก็บข้อมูลในผู้ป่วย 118 ราย วินิจฉัยในช่วงปี ค.ศ. 1956-1978 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่เคยมี aneurysm แตกมาก่อนและได้รับการรักษา clipping แล้ว (110 ราย) ส่วนน้อยเป็นผู้ป่วยไม่มีอาการเจอโดยบังเอิญ 4 ราย และ ผู้ป่วยที่มีอาการ 4 ราย ติดตามจนเสียชีวิต หรือ SAH ได้ mean FU 18.5 ปี โดยมีขนาด median 4 มม. พบมีการแตกครั้งแรกทั้งหมด 34 ครั้ง ประเมินเป็นความเสี่ยงในการแตกร้อยละ 1.6/ปี และยังพบปัจจัยอื่น ๆ ที่เป็ความเสี่ยงในการแตกอีกด้วย ได้แก่ เพศหญิง การสูบบุหรี่ และ UIA ขนาด ≥7 มม. และ พบว่าร้อยละ 29 ของผู้ป่วยที่มี UIA จะเกิดการแตก ในการติดตามตลอดชีพอย่างในการศึกษานี้

2006 Wermer และคณะ⁽³⁰⁾

เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในเนเธอร์แลนด์ เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของ UIA ขนาดเล็ก (<5 มม.) ด้วย CTA/MRA ทุก 1 ปี ติดตามผู้ป่วย 93 ราย (67 รายมีประวัติเคยมี SAH และได้รับการ clip แล้ว 16 ราย เป็น familial intracranial aneurysms 10 รายมีประวัติทั้งสองอย่าง) โดยรวม 125 UIAs ได้นัดติดตามค่า median 1.3 ปี พบการแตก 2/93 ราย (ร้อยละ 2.2) โดย 1 รายเกิดจากการแตกในตำแหน่ง clip เดิม และ 1 รายเป็น aneurysm ที่ติดตาม และมี UIA โตขึ้น 3 ราย (ร้อยละ 3.2)

2009 Ishibashi และคณะ⁽³¹⁾

เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลไปข้างหน้าในญี่ปุ่น ในปี ค.ศ. 2003-2006 ในผู้ป่วย 419 ราย (529 UIAs) ที่เฝ้าติดตาม UIAs ได้นัดติดตามค่า mean 905.3 วัน พบมีการแตก 19 เม็ด คิดเป็นอัตราการแตกร้อยละ 1.4 ต่อปี และพบปัจจัยเสี่ยงในการแตกอื่น ๆ คือ การมีประวัติ SAH HR 7.3 (95%CI 2.5-21.2), posterior circulation aneurysm HR 2.9 (95%CI 1.1-8), aneurysm ขนาดที่ใหญ่ขึ้นโดย เมื่อใช้ UIA ขนาด <5 มม. เป็นตัวเปรียบเทียบ พบว่า UIA 5-9.9 มม. HR 1.6 (95%CI 0.4-1.2), 10-24.9 มม. HR 12.3 (95%CI 3.9-38.8), >25 มม. HR 50 (95%CI 12.8-196)

2010 small unruptured aneurysm verification study (SUAVE)⁽³²⁾

เป็นการศึกษาไปข้างหน้า เก็บข้อมูลในปี ค.ศ. 2000-2004 ใน aneurysm ขนาดเล็ก <5 มม. จำนวน 446 ราย (540 UIA) ติดตามเฉลี่ยนาน 41 เดือน มี 10 UIAs ต้องออกจากการติดตาม เพื่อการรักษาเฉพาะ เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงที่แย่งระหว่างติดตาม โดยรวม UIA ที่ตัดออกจากการติดตาม 80 ราย เหลือติดตามได้ 366 ราย พบการแตก 7 ราย (ร้อยละ 1.9) ได้ความเสี่ยงในการแตกโดยรวมร้อยละ 0.54/ปี และจำแนกเป็นร้อยละ 0.34/ปี ใน single aneurysm และร้อยละ 0.95/ปี ใน multiple aneurysms และพบความเสี่ยงในการแตกสูงขึ้นในกลุ่ม อายุ น้อยกว่า 50 ปี HR 5.23 (95%CI 1.03-26.52), UIA ≥ 4 มม. HR 5.86 (95%CI 1.27-26.95), ความดันโลหิตสูง HR 7.93 (95%CI 1.33-47.42) และการพบ multiple aneurysms HR 4.87 (95%CI 1.62-14.65)

2012 unruptured cerebral aneurysm study of japan (UCAS Japan)⁽³³⁾

เป็นการศึกษาไปข้างหน้า เก็บข้อมูลในปี ค.ศ. 2001-2004 ในผู้ป่วย 5,720 ราย (6,697 UIAs) ในญี่ปุ่น โดยร้อยละ 91 เป็นการตรวจพบโดยบังเอิญในช่วงการติดตาม 3 ปี มีผู้ป่วยออกจากการศึกษาระหว่างติดตามร้อยละ 48 เพื่อการรักษาเฉพาะ เหลือ aneurysm ที่ตรวจติดตาม

จนครบ 3 ปีเพียงร้อยละ 29 มีการแตกเกิดขึ้น 111 เม็ด ได้ความเสี่ยงในการแตกที่ร้อยละ 0.95/ปี โดยพบว่าขนาดของ UIA ที่เพิ่มขึ้นส่งผลต่อความเสี่ยงในการแตก ดังนี้ 3-4 มม. ร้อยละ 0.36/ปี, 5-6 มม. ร้อยละ 0.50/ปี 7-9 มม. ร้อยละ 1.69/ปี 10-24 มม. ร้อยละ 4.37/ปี ≥ 25 มม. ร้อยละ 33.4/ปี นอกจากนี้ยังพบว่า UIA ในตำแหน่ง PCoA และ ACoA มีความเสี่ยงที่จะแตกสูงเมื่อเทียบกับตำแหน่ง MCA HR 1.90 (95%CI 1.12-3.21) และ 2.02 (95%CI 1.13-3.58) ตามลำดับ และการพบ daughter sac จะเพิ่มความเสี่ยงในการแตก HR 1.63 (95%CI 1.08-2.48) ข้อด้อยในการศึกษาจะคล้ายกับ ISUIA-2 คือจำนวนปีที่ติดตามน้อย และมีผู้ป่วยออกจากการติดตามไปเยอะ ไม่มีข้อมูลของการคุมความดันโลหิตและปัจจัยด้านการสูบบุหรี่ นอกเหนือจากนี้การที่มีกลุ่มประชากรอายุ ≥ 70 ปี ถึงร้อยละ 38 ซึ่งแสดงถึง selection bias

2014 PHASES score (ตารางที่ 4⁽³⁴⁾)

PHASES scoring system เป็นการศึกษาที่รวมข้อมูลของ 6 การศึกษา^(7, 28, 30-33) ในผู้ป่วย 8,382 ราย คิดเป็น 10,272 UIAs พบปัจจัย ได้แก่ ก. อายุ ≥ 70 ปี ข. ประวัติ hypertension ค. previous SAH จาก aneurysm เม็ดอื่น ง. ขนาด จ. ตำแหน่งของ aneurysm และ ฉ. กลุ่มประชากร (ตารางที่ 4⁽³⁴⁾) ช่วยในการประเมินความเสี่ยงในการแตกใน 5 ปีถัดไปโดยมีความเสี่ยงประมาณร้อยละ 0.3-17.8 (mean ร้อยละ 3.4) และความเสี่ยงในการแตกต่อปีจะอยู่ที่ร้อยละ 1.4 (ตารางที่ 5⁽³⁴⁾)

ตารางที่ 4. แสดงการให้คะแนนใน PHASES score⁽³⁴⁾

Risk score	Point
(P) Population	
North American, European (other than Finnish)	0
Japanese	3
Finnish	5
(H) Hypertension	
No	0
Yes	1
(A) Age	
<70 years	0

Risk score	Point
≥70 years	1
(S) Size of aneurysm	
<7.0 mm	0
7.0-9.9 mm	3
10.0-19.9 mm	6
≥20 mm	10
(E) Earlier SAH from another aneurysm	
No	0
Yes	1
(S) Site of aneurysm	
ICA	0
MCA	2
ACA/PCoA/posterior	4

ตารางที่ 5. ความเสี่ยงในการแตกใน 5 ปี จำแนกตามค่าที่ได้จาก PHASES score⁽³⁴⁾

PHASES score	N	5-year risk of rupture (95%CI)
≤2	429	0.4 (0.1-1.5)
3	779	0.7 (0.2-1.5)
4	543	0.9 (0.3-2.0)
5	982	1.3 (0.8-2.4)
6	1,078	1.7 (1.1-2.7)
7	1,315	2.4 (1.6-3.3)
8	1,118	3.2 (2.3-4.4)
9	625	4.3 (2.9-6.1)
10	388	5.3 (3.5-8.0)
11	384	7.2 (5.0-10.2)
≥12	736	17.8 (15.2-20.7)

ยกตัวอย่างการคำนวณ PHASES score ในผู้ป่วยชายไทยอายุ 72 ปี ไม่มีประวัติความดันโลหิตสูง ไม่มีประวัติ SAH และ UIA มีขนาด 9 มม. ที่ตำแหน่ง MCA bifurcation จะคำนวณ score ได้ดังนี้ $0+0+1+3+0+2=6$ แต้ม (ผู้เขียนเลือกให้ข้อมูลเชื้อชาติไทย เทียบเคียงกลุ่ม North American หรือ European เนื่องจากไม่มีข้อมูลว่าเชื้อชาติไทยมีความเสี่ยงในการแตกของ aneurysm สูงกว่าชาติอื่น ๆ⁽²⁰⁾) จะได้ความเสี่ยงการแตกใน 5 ปีที่ร้อยละ 1.7

การใช้ PHASES score เพื่อประเมินความเสี่ยงในการแตก มีทั้งข้อดีและข้อเสีย ในส่วนข้อดีคือ ง่ายในการประเมิน ช่วยในการตัดสินใจขั้นพื้นฐานได้ อย่างไรก็ตาม ทางผู้เขียนคิดว่าไม่สามารถใช้ PHASES score ในการตัดสินใจความเสี่ยงในการแตกได้อย่างถูกต้อง เนื่องจากข้อมูลที่ได้มาจากการศึกษาที่ได้แถมมาข้างต้น ซึ่งมีจุดด้อยให้เห็นในด้านการที่ผู้รักษาสามารถเลือกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการแตกออกจากการรักษาเพื่อไปรักษาเฉพาะได้ ดังนั้นกลุ่มที่นำมาศึกษาจึงเป็นกลุ่มที่ไม่เหมาะสมต่อการรักษาเฉพาะ (selection bias) อีกทั้งใน PHASES ไม่ได้นำปัจจัยด้านอื่น อาทิ การสูบบุหรี่ aneurysm รูปร่างผิดปกติ ประวัติครอบครัวที่มี aneurysm หรือ SAH คุณภาพการควบคุมปัจจัยเสี่ยง genetic factors ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อความเสี่ยงในการแตกมาประเมิน (เนื่องจากข้อมูลของการศึกษาพื้นฐานที่นำมารวมนั้นไม่เพียงพอ) นอกเหนือจากนี้ การคำนวณความเสี่ยงใน 5 ปีก็ไม่สามารถนำมาประเมินความเสี่ยงทั้งชีวิตของผู้ป่วยได้เนื่องจากกลไกการเกิดการแตกของ aneurysm มีส่วนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบที่ไม่ได้คงที่ตามจำนวนปีที่ติดตาม

โดยสรุป จากข้อมูลส่วนใหญ่ในรายงานที่แสดงมาข้างต้น สามารถจำแนกปัจจัยเสี่ยงในการแตกของ aneurysm ได้ดังนี้

ในส่วนปัจจัยเสี่ยงที่ข้อมูลไม่ชัดเจน ได้แก่

1. เพศ แม้ว่า UIA จะพบสูงกว่าในเพศหญิง แต่ความเสี่ยงในการแตกยังไม่มี ความชัดเจนเมื่อเทียบกับเพศชาย^(27, 34, 35)

2. อายุ โดยใน PHASES score⁽³⁴⁾ ถือเป็นปัจจัย ที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยง (เพิ่ม 1 คะแนนในอายุ ≥ 70 ปี) แต่เมื่อดูในกลุ่มช่วงอายุที่เพิ่มขึ้นทุก 5 ปี จะมี HR 0.7 (95%CI 0.5-0.9) จะพบมีการแตกที่สูงขึ้นเพียงในกลุ่มอายุ ≥ 70 ปี ในรายงานของ Juvela และคณะ⁽²⁷⁾ ในผู้ป่วย 142 ราย พบว่าอายุที่เพิ่มขึ้นต่อปี เป็นปัจจัยเสี่ยงผกผันต่อการแตก RR 0.97 (95% CI 0.93-1.00) ในรายงานของ Detmer และคณะ⁽³⁶⁾ ศึกษา 1931 aneurysms พบว่ากลุ่มอายุ ≤ 55 ปีพบการแตกสูงกว่ากลุ่มอายุ >55 ปี

3. ระดับไขมัน cholesterol: Korja และคณะ⁽³⁷⁾ เปรียบเทียบในกลุ่ม cholesterol ≥ 7.07 มิลลิโมล/ล. กับกลุ่ม <4.92 มิลลิโมล/ล. ได้ HR 0.95 (95%CI 0.53-1.68) Feigin และคณะ⁽³⁸⁾ เปรียบเทียบในกลุ่ม cholesterol ≥ 4.5 มิลลิโมล/ล. กับกลุ่ม <4.5 มิลลิโมล/ล. ได้ HR 0.9 (95%CI 0.7-1.3)

ในส่วนปัจจัยเสี่ยงที่ค่อนข้างชัดเจน ดังแสดงข้อมูลโดยสรุปในตารางที่ 6⁽¹⁵⁾ ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตสูง (SBP >140 มม.ปรอท หรือ DBP >90 มม.ปรอท หรือมีการใช้ยาลดความดันโลหิต) การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ที่สูง (ประมาณ 8 standard drinks ต่อสัปดาห์ ขึ้นไป 1 standard drink ประมาณ 10-12 ก.แอลกอฮอล์) เชื้อชาติในกลุ่มประชากร ญี่ปุ่น ฟินแลนด์ การมีการแตกในตำแหน่งอื่นนำมาก่อน การมี multiple aneurysms, การมีประวัติครอบครัวที่มีญาติสายตรงตั้งแต่ 2 คนขึ้นไป เป็น UIA หรือ SAH ตำแหน่ง ACA, ACoA, PCoA, posterior circulation ในส่วนของ ขนาดและรูปร่าง การพบมี aneurysm growth จะขอก้าวโดยละเอียดต่อไป

ตารางที่ 6. แสดงค่าความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นในปัจจัยที่ส่งผลต่อการแตกของ aneurysm⁽¹⁵⁾

ปัจจัยเสี่ยง	การศึกษา	N	Increase in risk (95% CI)
Hypertension	2014 Greving และคณะ ⁽³⁴⁾	8,382	HR 1.4 (1.1-1.8)
Smoking	2005 Feigin และคณะ ⁽³⁸⁾	306,620	HR 2.4 (1.8-3.4)
	2013 Korja และคณะ ⁽³⁷⁾	64,349	HR 3.10 (2.07-4.65)
Alcohol usage (≥87g/week)	2013 Korja และคณะ ⁽³⁷⁾	64,349	HR 1.83 (1.15-2.92)
Geographic: Japan	2014 Greving และคณะ ⁽³⁴⁾	8,382	HR 2.8 (1.8-4.2)
Geographic: Finnish	2014 Greving และคณะ ⁽³⁴⁾	8,382	HR 3.6 (2.0-6.3)
Prior SAH	2014 Greving และคณะ ⁽³⁴⁾	8,382	HR 1.4 (0.9-2.2)
Multiple aneurysms	2010 Sonobe และคณะ ⁽³²⁾	446	HR 4.9 (1.62-14.65)
Familial Hx of UIA or SAH	2009 Broderick และคณะ ⁽³⁹⁾	113	17 times (compared with ISUIA-2)
Aneurysm growth	2013 Villablanca และคณะ ⁽⁴⁰⁾	165	12 times
Symptomatic	2007 Wermer และคณะ ⁽⁴¹⁾	4,705	RR 3.8 (1.8-8.0)
Irregular shape	2012 Morita และคณะ ⁽³³⁾	5,720	HR 1.63 (1.08-2.48)
	2016 Lindgren และคณะ ⁽⁴²⁾	4,074	OR 7.1 (6.0-8.3)
Size (มม.)	2014 Greving และคณะ ⁽³⁴⁾	8,382	
<5			Reference
5.0-6.9			HR 1.1 (0.7-1.7)
7.0-9.9			HR 2.4 (1.6-3.6)
10.0-19.9			HR 5.7 (3.9-8.3)
≥20.0			HR 21.3 (13.5-33.8)
Aneurysm location	2014 Greving และคณะ ⁽³⁴⁾	8,382	
MCA			Reference

ปัจจัยเสี่ยง	การศึกษา	N	Increase in risk (95% CI)
ICA			HR 0.5 (0.3-0.9)
ACA+ACoA			HR 1.7 (1.1-2.6)
PCoA			HR 2.1 (1.4-3.0)
Posterior circulation			HR 1.9 (1.2-2.9)

ขนาดของ aneurysm

แม้ว่า จากข้อมูลโดยรวมใน PHASES โดย Greving และคณะ⁽³⁴⁾ จะพบว่า aneurysm ที่โตขึ้นมีความเสี่ยงในการแตกที่สูงขึ้น แต่หากพิจารณาข้อมูลใน RIA การศึกษาของ Beck และคณะ⁽⁴³⁾ ใน 83 RIAs พบว่า aneurysm ที่แตกจะมีขนาดเล็ก โดยมี ความสูงเฉลี่ยอยู่เพียง 6.7 มม. และความกว้างเฉลี่ยอยู่ที่ 6.1 มม. และ RIA ในหลายรายงาน จะพบว่าร้อยละ 85-90 ของ RIA ขนาด ≤ 10 มม. ร้อยละ 70-80 < 7 มม. และร้อยละ 50 ขนาด ≤ 5 มม.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ ซึ่งจะขัดแย้งกับการประเมินความเสี่ยงของการแตกโดย PHASES นอกจากนี้ Carter และคณะ⁽⁴⁷⁾ พบว่า เมื่อหลอดเลือดสมองมีขนาดเล็กลงจาก proximal ไป distal ขนาดของ aneurysm ที่สามารถแตกได้ก็พบว่ามีขนาดเล็กลงตามไปด้วย และจากการสมมติฐาน ที่สงสัยว่า RIA อาจมีการหดตัว โดยขนาดก่อนเกิดเหตุ อาจใหญ่กว่านั้น Rahman และคณะ⁽⁴⁸⁾ ศึกษาเหตุการณ์ SAH 4,258 ครั้ง โดยมีผู้ป่วย 13 ราย ที่มีภาพของ aneurysm ก่อนการแตก เทียบกับหลังการแตก พบว่า ขนาด ลักษณะรูปร่าง ไม่ได้มีความแตกต่างกัน ทำให้ตัดข้อสงสัยในกรณีนั้น ๆ ไป

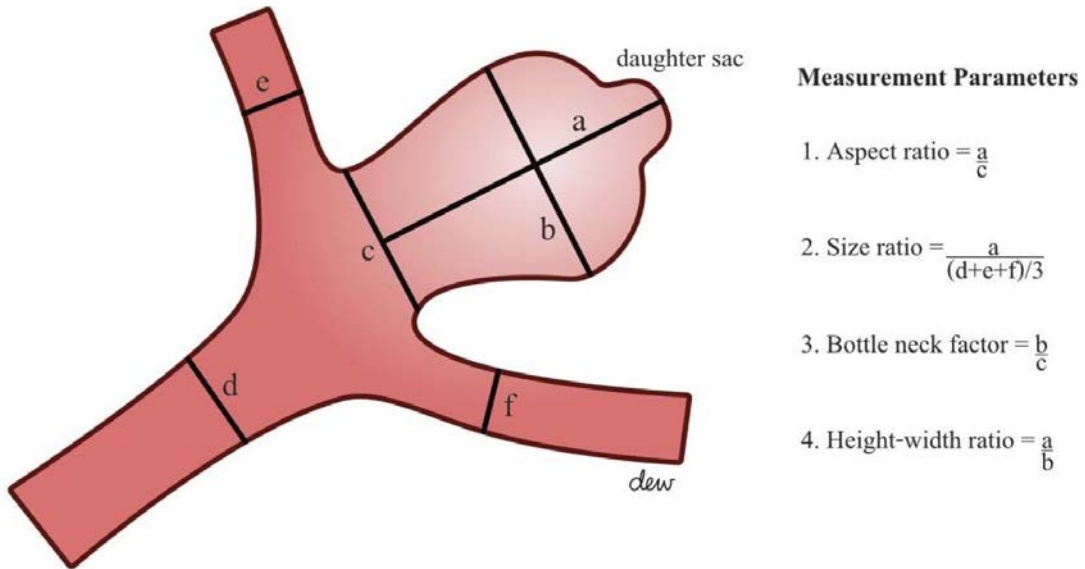
ลักษณะรูปร่าง

ถือเป็นปัจจัยที่สำคัญแต่ประเมินยาก เนื่องจากไม่มีข้อกำหนดที่ชัดเจนในการประเมินลักษณะรูปร่าง จึงไม่ได้จัดเป็นปัจจัยที่ถูกรวมไว้ใน PHASES score (และถือเป็นข้อด้อยของ PHASES score) โดยลักษณะ irregular shape ซึ่งหมายรวมถึง ลักษณะรูปร่างที่ผิดปกติ อาทิ multilobulated หรือ การมี aneurysm bleb (daughter sac/secondary sac/Murphey's teat)⁽⁴⁹⁾ ถือเป็นปัจจัยที่ได้รับการศึกษาและเชื่อถือได้มากที่สุด^(33, 42, 50, 51)

Kleinloog และคณะ⁽⁵²⁾ ได้ทำการประเมิน 28,812 aneurysms ใน 102 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยเสี่ยงในการแตก พบลักษณะทางรูปร่างที่มีหลักฐานทางการศึกษาสูงสุด คือ ก. irregular shape OR 4.8 (95%CI 2.7-8.7, $I^2=89\%$) ข. aspect ratio OR 10.2 (95%CI 4.3-24.6, $I^2=94\%$) ค. size ratio ง. bottleneck factor และ จ. height-to-width ratio โดยสองอันดับแรกเป็นปัจจัยที่มีความน่าเชื่อถือสูงสุดตามลำดับ โดยคำนึงถึง การศึกษาที่มีการศึกษาไปข้างหน้ารวมอยู่บ้าง

มีการกำหนดค่านิยาม ค่า cut-off ที่ชัดเจน จึงสามารถแจกค่า OR ได้ อย่างไรก็ตามจะเห็นว่ามี heterogeneity ของข้อมูลที่สูงมาก

การคำนวณลักษณะรูปร่างค่าอื่น ๆ มีดังนี้ (ดังแสดงในรูปที่ 2)



รูปที่ 2. แสดงการคำนวณค่าลักษณะรูปร่างแบบต่าง ๆ

ก. Aspect ratio (AR) หมายถึงอัตราส่วนระหว่างความสูงที่ตั้งฉากกับ neck (dome height) และ เส้นผ่านศูนย์กลางกลางของ aneurysm neck (neck width) Ujiie และคณะ⁽⁵³⁾ ทำการศึกษาแบบ retrospective พบว่า aspect ratio >1.6 สัมพันธ์กับการแตกที่สูงขึ้น โดยพบในประมาณร้อยละ 80 ของ RIA ในขณะที่ร้อยละ 90 ของ UIA จะมี aspect ratio <1.6

ข. Size ratio (SR) หมายถึง อัตราส่วนระหว่างความสูงที่สุดของ aneurysm และ เส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดหลัก (parent vessel) จากการศึกษาของ Dhar และคณะ⁽⁵⁴⁾ ศึกษา 45 aneurysms พบว่า มีความแตกต่างของ SR ในกลุ่มที่แตกและไม่แตก (2.8 ± 1.1 และ 1.8 ± 0.84 , $p < 0.00026$) และสรุปว่า SR ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับการแตก โดยใช้จุดตัด (optimal threshold) ที่ประมาณ 2.05

ค. Bottleneck factor หมายถึงอัตราส่วนระหว่างส่วนที่กว้างที่สุดของ aneurysm (dome width) และ เส้นผ่าศูนย์กลางกลางของ aneurysm neck (neck width) โดย Hoh และคณะ⁽⁵⁵⁾ ศึกษา 67 aneurysms พบว่ามีความแตกต่างของ bottleneck factor ในกลุ่มที่แตกและไม่แตก (2.2 ± 0.86 และ 1.48 ± 0.5 , $p < 0.001$) เมื่อนำมาคำนวณความเสี่ยงพบว่า bottleneck factor ได้ OR 1.25 (95%CI 1.11-1.41), $p < 0.001$ ต่อค่าที่เพิ่มขึ้น 0.1

ง. **Height-width ratio** หมายถึง อัตราส่วนระหว่างความสูงที่สุดของ aneurysm และส่วนที่กว้างที่สุดของ aneurysm โดย Hoh และคณะ⁽⁵⁵⁾ พบว่า ไม่มีความแตกต่างของ height-width ratio ในกลุ่มที่แตกและไม่แตกชัดเจน (1.18 ± 0.43 และ 1.09 ± 0.29 , $p < 0.31$) แต่เมื่อนำมาคำนวณความเสี่ยงพบว่า height-width ratio ได้ OR 1.23 (95%CI 1.03-1.47), $p=0.026$ ต่อค่าที่เพิ่มขึ้น 0.1

การพบมีการอักเสบของผนัง UIA

เริ่มมีการนำปัจจัยด้านนี้เพื่อมาใช้ในการบอกความเสี่ยงในการแตก เนื่องจากกลไกการอักเสบของผนังหลอดเลือดมีหลักฐานมากที่สุด โดยมีการศึกษา MRI ที่สนับสนุนว่าการอักเสบของหลอดเลือดพบสูงขึ้นในผนังของ RIA การตรวจวัดการอักเสบของผนังหลอดเลือดทำได้โดยการตรวจทาง MRI ที่ใช้เทคนิค high-resolution vascular wall imaging โดยฉีดสาร gadolinium⁽⁵⁶⁾ โดยหากพบมีการ enhancement รอบวงของ aneurysm จะมีความเสี่ยงในการที่ aneurysm มี instability (aneurysm มีขนาดที่เปลี่ยนแปลงหรือแตก) ได้มากขึ้น มี sensitivity และ specificity ประมาณร้อยละ 60-70 อย่างไรก็ตามการพบ บริเวณที่ enhancement ใน imaging ก็ยังไม่สามารถเชื่อมโยงกับลักษณะ wall inflammation ได้อย่างชัดเจน⁽⁵⁷⁾

เนื่องจาก ปัจจัยด้านการอักเสบของผนังหลอดเลือดที่มีกลไกการกระตุ้นโดย macrophage ถือเป็นตัวสำคัญในการติดตาม⁽⁵⁸⁾ ในต่างประเทศจึงเริ่มมีการใช้สาร ferumoxytol ซึ่งเป็น superparamagnetic iron oxide nanoparticle ที่จะถูกกำจัดโดย macrophage บริเวณผนังหลอดเลือด หรือผนัง aneurysm จึงสามารถใช้เป็น marker เพื่อประเมิน macrophage activity ได้^(59, 60)

การตรวจทาง hemodynamic

แม้ว่าสาเหตุหลักของการเกิด aneurysm จะอธิบายโดยกระบวนการ atherosclerosis แต่ตำแหน่งของ atherosclerotic plaque ใน intracranial vessels พบในตำแหน่งที่ต่างจาก ตำแหน่งของ aneurysm จึงมีแนวคิดด้าน hemodynamic ขึ้นมา⁽⁶¹⁾ โดยมักใช้อธิบายร่วมกับลักษณะรูปร่างของ aneurysm เพื่อให้ได้ข้อมูลทาง physiologic สูงขึ้น

จากข้อมูลทาง hemodynamic พบว่า aneurysm ที่ bifurcation มีโอกาสแตกได้มากกว่า aneurysm ที่เป็น sidewall อธิบายจาก complex hemodynamic flow โดยใน sidewall aneurysm การไหลเวียนของเลือดจะเข้าสู่ ส่วนปลายของ aneurysm ก่อนแล้วจึงย้อนกลับผ่าน dome หลังจากนั้นจะวิ่งผ่าน ส่วนต้นของ aneurysm แล้วจึงกลับเข้า parent vessel ส่วนใน bifurcation aneurysm การไหลของเลือดจะตรงไปที่ dome ก่อน หลังจากนั้นจะกระจายกลับไปที่บริเวณ neck ก่อนจะไหลกลับ parent vessel⁽³⁶⁾

ได้มีการนำปัจจัยด้าน computational fluid dynamic (CFD) ซึ่งเป็นการนำข้อมูลจากภาพ angiogram และใส่ค่าการไหลเวียนของหลอดเลือดไป โดยใช้การคำนวณทางคณิตศาสตร์มาช่วยในการประเมินความเสี่ยงในการแตก โดยพบว่าค่าที่ได้รับการศึกษามากที่สุด คือ wall shear stress (WSS) ซึ่งเป็นแรงกระทำจากการไหลของเลือดต่อผนังหลอดเลือด โดยค่า WSS ที่ สูง หรือ ต่ำ สามารถทำให้เกิดการแตกได้ โดย WSS ที่สูง แรงกระทำ จะเป็นตัวก่อให้เกิด การ degeneration ของ cellular matrix ทำให้เกิดเป็น aneurysm ขนาดเล็กผนังบาง ส่วน WSS ที่ต่ำจะก่อให้เกิดกระบวนการอักเสบ เกิด aneurysm wall remodeling เป็น aneurysm ผนังหนา ขนาดใหญ่⁽⁶²⁾ นอกจากนี้ใน CFD ยังมีการวัดค่าอื่น ๆ ได้แก่ oscillatory shear index (OSI), low shear index (LSA), undulation index, ellipticity index, nonsphericity index, number of vortices, relative residence time (RRT) ซึ่งยังคงอยู่ในขั้นการศึกษา โดยมีจุดด้อยในด้าน การไม่ได้มีค่าการไหลเวียนจริงในผู้ป่วยแต่ละราย ไม่ได้ประเมินความยืดหยุ่นของผนังหลอดเลือดที่มีอยู่จริง จึงยังไม่สามารถนำมาใช้จริงได้ทางคลินิก

การพบการโตขึ้นเมื่อตรวจติดตาม

Aneurysm อาจคงขนาดไม่เปลี่ยนแปลงเป็นเวลานานก่อนที่จะเปลี่ยนแปลงขยายขนาดอย่างรวดเร็วหรือแตก บางการศึกษาพบการแตกได้ในระดับสัปดาห์ถึงเดือนหลังการตรวจไม่พบรอยโรค การให้คำนิยามของการโตขึ้น (aneurysm growth) หลากหลายในแต่ละรายงาน โดยทั่วไปมักให้นิยามที่การตรวจโดย imaging แล้วขนาดโตขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 มม. Backes และคณะ⁽⁶³⁾ ทำการศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วย UIA 3,990 ราย พบว่าร้อยละ 9 มีการโตขึ้น ในช่วง mean FU 2.8 ปี ในรายงาน cohort ที่เล็กกว่า Wermer และคณะ⁽¹⁸⁾ พบว่าร้อยละ 25 aneurysm มีการโตขึ้นที่ 8.9 ปี ส่วน Juvela และคณะ⁽¹⁶⁾ พบว่าร้อยละ 45 ของ aneurysm มีการโตขึ้นเมื่อ FU 18.9 ปี ในขณะที่ Villablanca และคณะ⁽⁴⁰⁾ ตรวจติดตาม 258 UIA ด้วย CTA พบว่าโอกาสแตกสูงร้อยละ 2.4 ในกลุ่มที่โตขึ้น และร้อยละ 0.2 ในกลุ่มที่ไม่โตขึ้น แสดงถึงความเสี่ยงในกลุ่มที่มีการโตสูงกว่า 12 เท่า

Backers และคณะ⁽⁶⁴⁾ รวม 10 การศึกษาในผู้ป่วย 1,507 รายที่มี 1,909 UIA พบว่าเมื่อติดตามไปด้วยติดตามในค่า median 2.5 ปี พบมีการโตขึ้น 257 ราย (ร้อยละ 17) 267 UIA (ร้อยละ 14) และนำปัจจัยที่มีผลต่อความเสี่ยงในการโตขึ้นของ aneurysm ได้แก่ ประวัติการแตกของ aneurysm เมื่อดูย้อนหลังมาก่อน ตำแหน่งของ aneurysm อายุ กลุ่มประชากร ขนาดของ aneurysm และรูปร่างของ aneurysm มาสร้างน้ำหนักคะแนนเพื่อจะได้ ค่ารวมเป็น ELAPPS score (ตารางที่ 7⁽⁶⁴⁾) และนำคะแนนที่ได้เพื่อนำมาบอกความเสี่ยงในการเกิด aneurysm growth (ตารางที่ 8⁽⁶⁴⁾) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลทางด้าน การสูบบุหรี่ และประวัติครอบครัว ไม่สามารถนำมาได้เนื่องจากข้อมูลของการศึกษาพื้นฐานมีไม่ครบ

ตารางที่ 7. แสดงการประเมิน ELAPSS score⁽⁶⁴⁾

Aneurysm growth risk score	Point
Earlier SAH	
Yes	0
No	1
Location of the aneurysm	
ICA/ACA/ACoA	0
MCA	3
PCoA/posterior	5
Age	
≤60 ปี	0
>60 ปี (per 5 ปี)	1
Population	
North America, China, Europe (other than Finland)	0
Japan	1
Finland	7
Size of the aneurysm (мм.)	
1.0-2.9	0
3.0-4.9	4
5.0-6.9	10
7.0-9.9	13
≥10.0	22
Shape of the aneurysm	
Regular	0
Irregular	4

SAH: subarachnoid hemorrhage

ตารางที่ 8. แสดงการประเมิน risk score ใน ELAPSS⁽⁶⁴⁾

Risk score	N	3-year risk (95%CI)	5-year risk (95%CI)
<5	403	5.0 (3.1-7.4)	8.4 (6.0-11.5)
5-9	643	7.8 (5.9-10.0)	13.0 (10.6-15.8)
10-14	452	11.7 (9.0-14.9)	19.3 (15.8-23.1)
15-19	235	17.5 (13.0-22.7)	28.1 (22.6-34.1)
20-24	81	25.8 (17.3-36.3)	39.9 (29.3-50.4)
≥25	95	42.7 (33.5-53.3)	60.8 (51.0-70.5)

CI: confidence interval

จากปัจจัยในตาราง จะเห็นว่าปัจจัยการมีประวัติ SAH การมี aneurysm ในตำแหน่ง ACA, ACoA ถือเป็นปัจจัยที่ได้คะแนนน้อย น่าจะอธิบายได้จากในการศึกษาพื้นฐาน ที่ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ มักถูกคัดเลือกไปทำการรักษาเฉพาะ จึงทำให้มีโอกาสพบ aneurysm growth ได้น้อยกว่ากลุ่มอื่น ๆ โดยผู้เขียนถือว่าเป็นปัจจัยที่สำคัญ หากจะใช้อธิบายกับผู้ป่วยในทุกกลุ่ม ผู้เขียนจึงให้ความสำคัญของ score นี้ลดลง

จะเห็นว่ามีหลายปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อความเสี่ยงในการแตกของ UIA ซึ่งแต่ละการศึกษาก็มีความเอนเอียงต่าง ๆ กันไป จึงยังเป็นการยากในการประเมินเพื่อการรักษา ปัจจุบันเริ่มมีการใช้ machine learning มาช่วยในการนำปัจจัยต่าง ๆ ทั้งทางด้านลักษณะรูปร่างและ hemodynamic มาช่วยประเมินการแตกของ aneurysm พบมีความถูกต้อง (accuracy) สูงถึงร้อยละ 78 เมื่อเทียบกับการประเมินด้วย expert neurosurgeon ร้อยละ 73 ซึ่งอาจทำให้การประเมินความเสี่ยงสะดวกมากขึ้นในอนาคต⁽⁶⁵⁾

การรักษา

แนวทางปฏิบัติที่เป็นมาตรฐานการรักษาในปัจจุบันยังเป็น ข้อเสนอแนะจาก american heart association/american stroke association (AHA/ASA guidelines) ปี ค.ศ. 2015⁽¹¹⁾ ซึ่งให้กรอบคำแนะนำคร่าว ๆ เพื่อช่วยให้แพทย์มีแนวทางการตัดสินใจการรักษา UIA ได้กว้าง ๆ ง่ายต่อการปฏิบัติตาม โดยผู้เขียนจะล้อไปกับแนวทางปฏิบัติดังกล่าว และสอดแทรกงานวิจัยใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อการเป็น guidelines ฉบับใหม่ในอนาคต

การรักษาหลัก จะเน้นที่การควบคุมปัจจัยเสี่ยงที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ให้เป็นสิ่งสำคัญที่สุด ได้แก่ การควบคุมความดันโลหิต และการงดสูบบุหรี่ โดยจากรายงานล่าสุดในปี ค.ศ. 2019 ของ Etminan และคณะ⁽¹⁾ พบว่าภาพรวมอัตราการเกิด SAH ลดลงทั่วโลกหลังจากมีการควบคุมความดันโลหิตที่ดีขึ้นและการสูบบุหรี่ที่ลดลง

Treatment modality

การรักษาด้วยยา

ปัจจุบันยังไม่มียาที่มีหลักฐานว่าได้ประโยชน์ชัดเจนหรือแนะนำให้ใช้ในการรักษา UIA⁽¹¹⁾ แต่เนื่องจากกลไกการเกิด aneurysm อธิบายจาก degenerative change ที่เกิด endothelial injury และมีกลไกของ inflammation มาร่วมด้วย ยาที่ช่วยในการลดกลไกดังกล่าวจึงเป็นที่ศึกษาและมีข้อมูลมากขึ้นเรื่อย ๆ⁽⁶⁶⁾ โดยมียา 2 ชนิดที่ได้รับการศึกษาสูงที่สุด คือ aspirin และ statin

Aspirin

จากการที่ aspirin มีผลยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase (COX) enzyme ลดการอักเสบของผนัง aneurysm โดยลดการเคลื่อนของ macrophage และลดการแสดงของ MMP-2 และ MMP-9 เริ่มมีการพบว่าได้ประโยชน์ใน UIA จากการศึกษานี้ของ Hasan และคณะ⁽⁶⁷⁾ ในการวิเคราะห์ข้อมูลของ ISUIA ในกลุ่มที่ได้รับ aspirin ตั้งแต่ 3 ครั้งต่อสัปดาห์จนถึงวันละครั้ง จะช่วยลดการแตกของ aneurysm และด้วยกลไกเฉพาะของ aspirin การศึกษาของ Garcia-Rodriguez และคณะ จึงไม่พบว่า clopidogrel สามารถป้องกันการเกิด SAH ได้ แม้ว่าจะเป็น antiplatelet ที่มีฤทธิ์แรงกว่า⁽⁶⁸⁾

อย่างไรก็ตาม ใน AHA/ASA guidelines 2015 ยังไม่ได้สนับสนุนการใช้ยานี้ โดย Gross และคณะ⁽⁶⁹⁾ ไม่พบว่ามีผลแตกต่างกันของ clinical outcome และใน Tai และคณะ⁽⁷⁰⁾ พบว่าเมื่อเกิด SAH ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ aspirin จะมีอาการที่แย่กว่ารวมถึงมีผลการรักษาที่แย่กว่า

ล่าสุดในการศึกษา meta-analysis ของ Yang และคณะ⁽⁷¹⁾ จากผู้ป่วย 8,898 ราย พบว่า การใช้ aspirin (ไม่จำเพาะขนาด) ใน UIA มีผลในการลดการโต OR 0.25 (95%CI 0.11-0.54) และการเกิด SAH OR 0.37 (95%CI 0.23-0.58) ถือเป็นยาที่มีแนวโน้มในการแนะนำให้ใช้ใน AHA/ASA guidelines ในอนาคต

การควบคุมความดันโลหิต และการใช้ยา aspirin ปัจจุบันอยู่ใน ongoing trial PROTECT-U (prospective randomized open-label trial to evaluate risk factor management in patient with Unruptured intracranial aneurysm)⁽⁷²⁾ เพื่อแสดงผลการรักษาที่ชัดเจน โดยเริ่มเก็บข้อมูล ในปี ค.ศ. 2017 เป็นการศึกษาที่ดูผลของการรักษาด้วยยาในผู้ป่วย UIA ที่ไม่ได้รับการรักษาแบบเฉพาะ โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ aspirin 100 มก. ต่อวัน และคุมความดันที่ SBP <120 มม.ปรอท กับกลุ่มที่เป็นการรักษาปกติ (ไม่ได้รับ aspirin และ คุมความดันที่ SBP <140 มม.ปรอท) คาดว่าจะสิ้นสุดการเก็บข้อมูลในปี ค.ศ. 2022

Statin (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor)

Statin เป็นยาที่ใช้ในการลดระดับไขมันในเลือด อย่างไรก็ตาม ยังมีผลช่วยต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในหลายด้าน (pleiotropic effect) ช่วยให้การทำงานของ endothelium ดีขึ้น ยับยั้งการอักเสบของหลอดเลือด ลดการสร้างไฟบริโนเจน กระตุ้นการสร้าง extracellular matrix มีการศึกษาว่าได้ผลดีในการลดการอักเสบของผนังหลอดเลือดและลดขนาดของ aneurysm ในสัตว์ทดลอง⁽⁷³⁾

จากรายงาน prospective cohort ในปี ค.ศ. 2021 ของ Wang และคณะ ในผู้ป่วย 1,087 ราย ติดตามในค่า mean 33 เดือน พบว่า oral atorvastatin ไม่ได้ส่งผลชัดเจนต่อการแตกของ UIA HR

1.495 (95%CI 0.417-5.356) แต่ส่งผลในการลด growth rate HR 0.151 (95%CI 0.031-0.729)

จากการศึกษาแบบ RCT ของ Yoshida และคณะ ในปี ค.ศ. 2021, small unruptured aneurysms verification-prevention effect against growth of cerebral aneurysms study using statin (SUAVE-PEGASUS)⁽⁷⁴⁾ ได้ทำการศึกษาใน small UIA (3-5 มม.) ถึงผลของ atorvastatin 10 มก./วัน โดยการศึกษาต้องยุติก่อนได้จำนวนผู้ป่วยตามเป้าหมายเนื่องจากการนำผู้ป่วยเข้าศึกษาทำได้น้อย โดยได้ผู้ป่วย 93 รายในกลุ่ม statin และ 116 รายในกลุ่ม control มาวิเคราะห์ โดยได้ mean FU 32.4 เดือน วัด primary end point เป็น composite outcome (aneurysm growth ≥ 0.5 mm, new bleb formation on MRA, rupture) พบว่าไม่แตกต่างกันทางสถิติ โดยกลุ่ม statin พบร้อยละ 15.9 และ กลุ่ม control พบร้อยละ 20 โดยไม่พบการแตกในระหว่างการศึกษ โดยรวมยังไม่สามารถสรุปได้เนื่องจากมีข้อจำกัดของการศึกษาคือ power ไม่เพียงพอ

การรักษาโดยเฉพาะ (definite treatment)

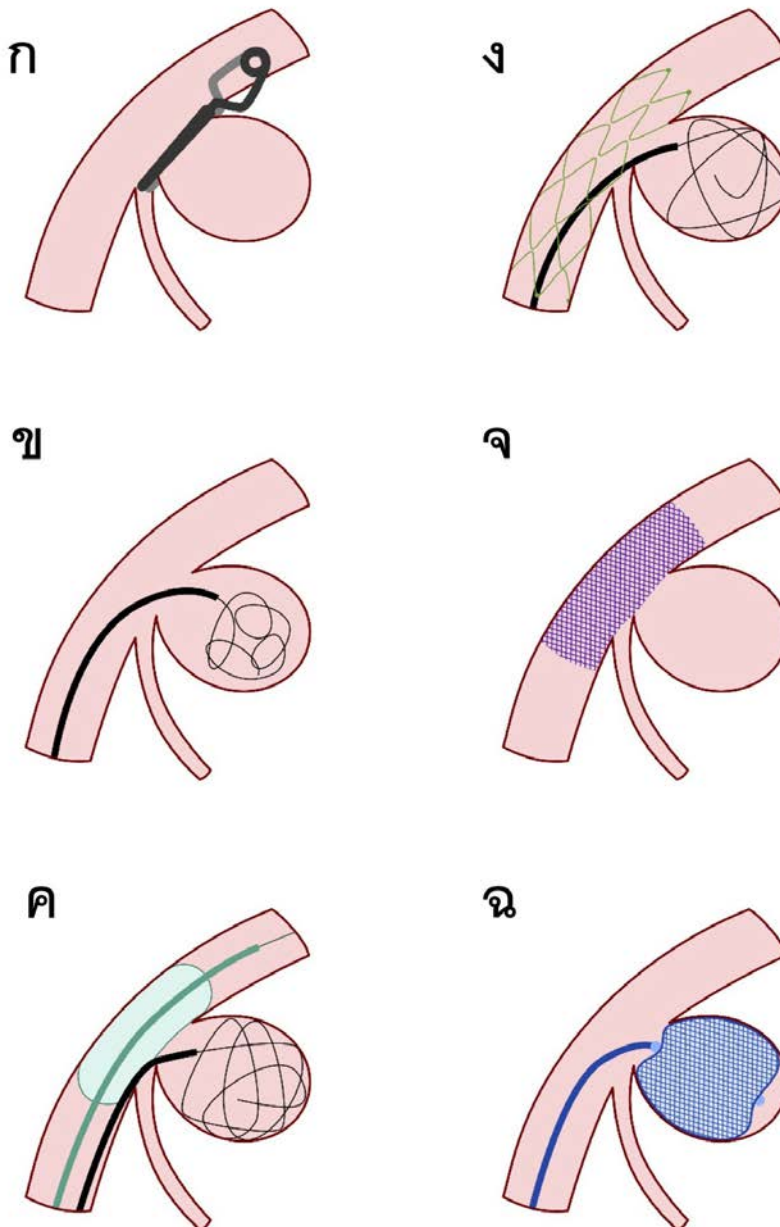
การรักษาโดยเฉพาะ สำหรับ cerebral aneurysm หลัก ๆ มี 2 วิธี คือ การรักษาด้วยการสวนหลอดเลือด (endovascular treatment, EVT) หรือ การรักษาด้วยการผ่าตัด (surgery) ดังแสดงในภาพวาดประกอบรูปที่ 3

การรักษาด้วยการผ่าตัดส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 90 จะเป็นการผ่าตัดเพื่อใช้คีมขนาดเล็กไปหนีบหลอดเลือดสมองโป่งพอง (aneurysm clipping รูปที่ 4) บริเวณ neck ของ aneurysm นอกเหนือจากนี้ อาจมีการผ่าตัดวิธีอื่นบ้างเล็กน้อย เช่น การหนีบห่อหลอดเลือดสมองโป่งพอง (aneurysm wrapping) การหนีบซ่อมหลอดเลือด (clip reconstruction) การผ่าตัดอุดหลอดเลือด (vascular occlusion) ที่อาจมีการเชื่อมต่อทางเดินเลือดใหม่ (bypass surgery) ในบทความนี้ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาส่วนใหญ่ของทาง surgery ยังคงเป็นการ clipping

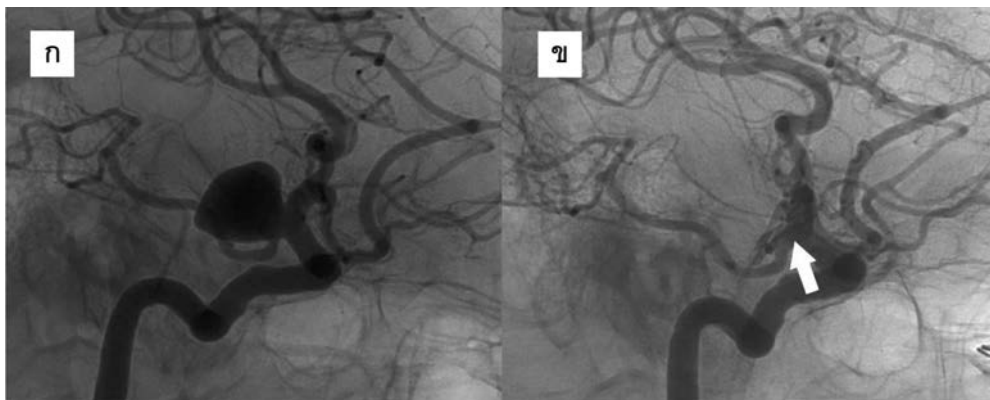
การรักษาด้วยการสวนหลอดเลือด (endovascular treatment, EVT) ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 80-90 จะเป็นการอุดหลอดเลือดสมองโป่งพองด้วยขดลวด (aneurysm coiling) โดยอาจมีการใช้เทคนิคการรักษาอื่นบ้างเล็กน้อยขึ้นกับสถาบัน เช่น การใช้ขดลวดอุดหลอดเลือดหลัก (vessel occlusion), การใช้ลูกโป่งช่วยในการใส่ขดลวด (balloon-assisted coiling รูปที่ 5) การใช้โครงลวดช่วยในการใส่ขดลวด (stent-assisted coiling รูปที่ 1 และ 6) และอุปกรณ์ใหม่ที่มีการใช้มาไม่นาน ได้แก่ โครงลวดชนิดตีพิเศษ (flow-diverting stent รูปที่ 7 และ 8) เริ่มมีการใช้ในปี ค.ศ. 2008⁽⁷⁵⁾ และ flow-disrupting device (รูปที่ 9) ที่เริ่มมีการใช้ในปี ค.ศ. 2011⁽⁷⁶⁾ โดยทั้งสองชนิดเป็นโครงลวดที่มีตาข่ายตีพิเศษ เพื่อลดการไหลเวียนของเลือดผ่านโครงตาข่ายนั้น ๆ โดย flow-diverting stent จะวางในหลอดเลือด ในขณะที่ flow-disrupting device จะวางใน aneurysm

การประเมินผลการรักษาโดยทั่วไป มักใช้ Raymond scale⁽⁷⁷⁾ โดย class I หมายถึง

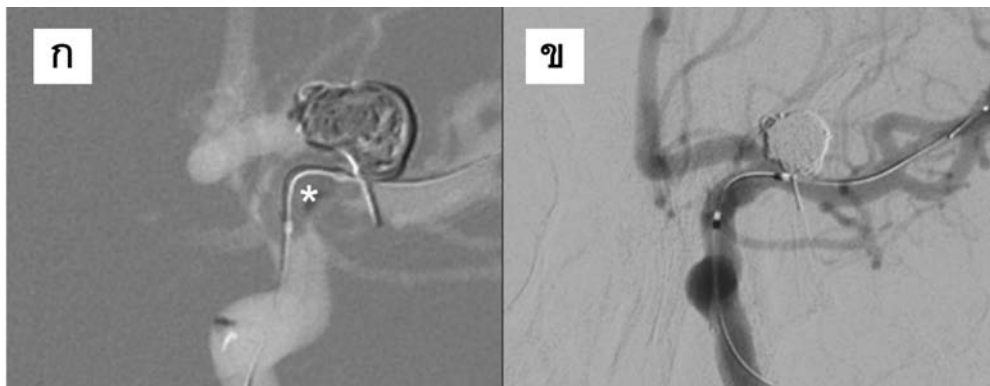
complete occlusion, class II หมายถึงมี residual neck และ class III หมายถึง การมี residual aneurysm และผลการรักษาที่น่าพอใจ (optimal/successful occlusion) จะหมายถึง Raymond classes I-II



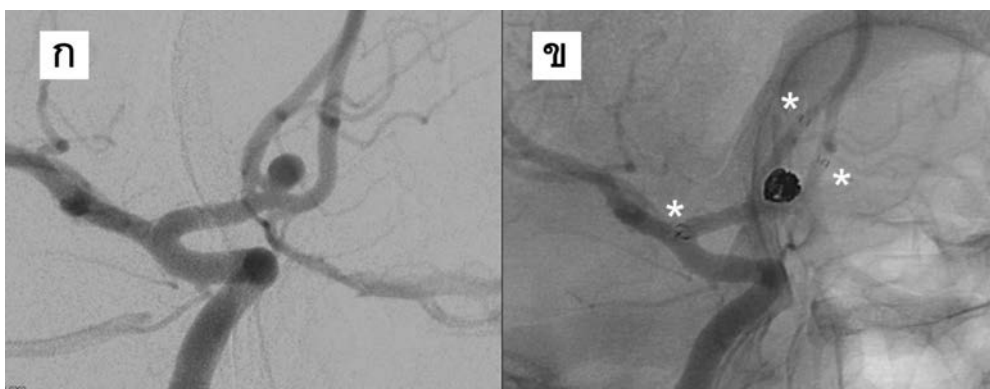
รูปที่ 3. แสดงรูปแบบการรักษา aneurysm ก. aneurysm clipping ข. aneurysm coiling ค. balloon-assisted coiling ง. stent-assisted coiling จ. flow-diverting stent และ ฉ. flow-disrupting device



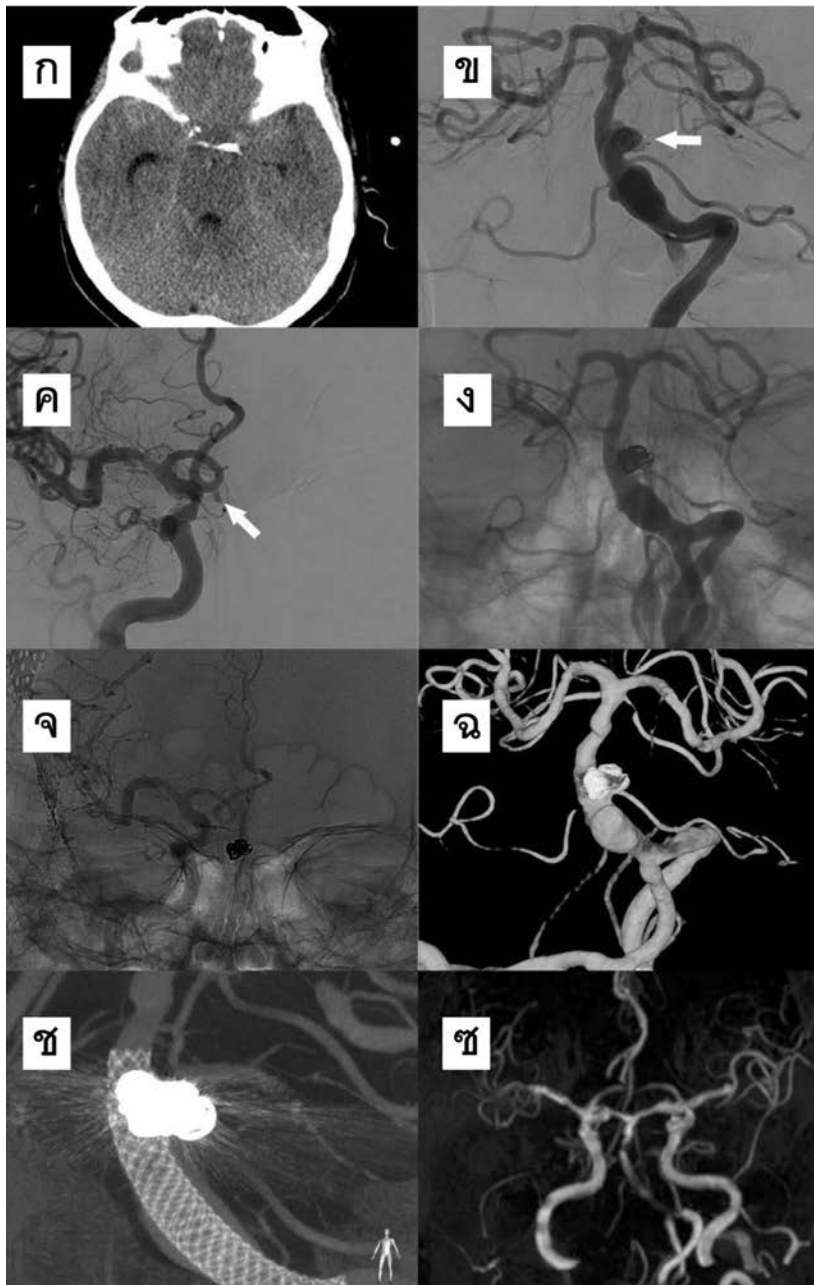
รูปที่ 4. DSA non-subtracted แสดง PCoA aneurysm ก. ก่อนการรักษา และ ข. หลังการรักษา โดยการ clipping ลูกศรแสดงตำแหน่ง clip



รูปที่ 5. DSA แสดง left carotid terminus aneurysm รักษาโดยวิธี balloon-assisted coil embolization ก. balloon (*) inflation เพื่อให้ coil สามารถคงตัวอยู่ใน aneurysm ได้ไม่ออกมาใน parent vessel และ ข. balloon deflation หลังการ pack coil สำเร็จ



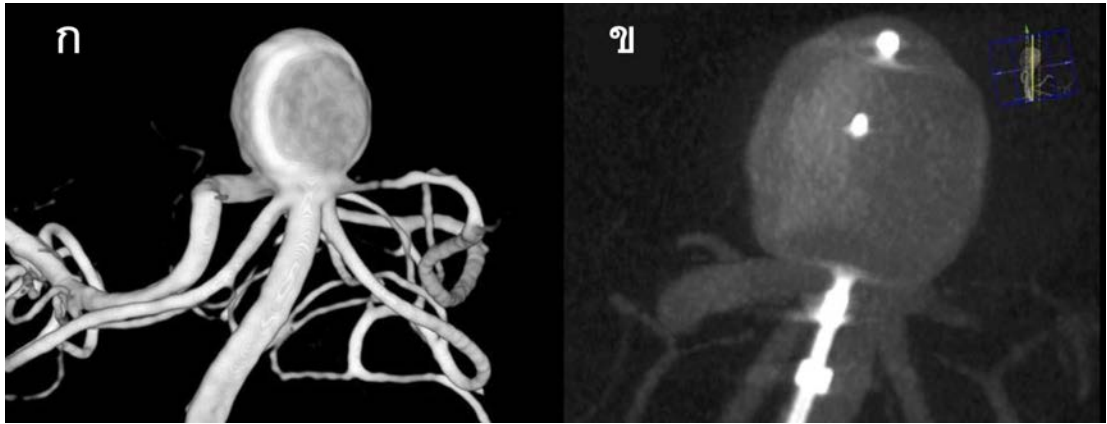
รูปที่ 6. DSA แสดง ก. ACoA aneurysm ใน oblique view และ ข. รักษาโดยวิธี stent-assisted coil embolization โดยใช้ stent 2 ตัววางเป็นรูปตัว Y (Y-stent technique) โดยสามารถเห็น proximal และ distal markers ของ stent ได้ (*) แล้วทำการ pack coil ใน aneurysm



รูปที่ 7. ผู้ป่วยหญิง 57 ปี ปวดศีรษะรุนแรง ก. non contrast CT scan แสดง SAH ข. DSA แสดง basilar trunk aneurysm ที่สงสัยว่าเป็นจุดแตก โดยมีลักษณะ irregular shape (multilobulated และ daughter sac) ลูกศรแสดงตำแหน่งปลาย microcatheter สำหรับการ coiling ค. DSA แสดง ACoA aneurysm (ลูกศร) พบโดยบังเอิญ ง. DSA non-subtracted แสดง coil mass หลังการรักษา จ. DSA non-subtracted หลังการผ่าตัด clipping ACoA aneurysm (confirmed UIA) ฉ. DSA-3D reconstruction เพื่อวางแผนการรักษา ช. DSA-CT with MIP reconstruction หลังการวาง flow-diverting stent และ ซ. FU MRA-TOF แสดง signal loss ใน basilar artery จากการมี stent



รูปที่ 8. ผู้ป่วยหญิง 72 ปี มาด้วย memory impairment ก. MRA-TOF แสดง right periophthalmic ICA aneurysm ขนาด 8x5 มม. ข. DSA แสดงรายละเอียดได้ดีกว่า MRA ค. DSA-3D reconstruction เพื่อวางแผนการรักษา ง. DSA-CT with MIP reconstruction หลังการวาง flow-diverting stent จะเห็นว่า stent วางในตำแหน่ง proximal เกินไป โดย distal end ของ stent (*) ยื่นเข้าไปใน aneurysm จ. DSA-CT with MIP reconstruction หลังการวาง flow-diverting stent ในส่วนปลาย เพิ่มอีก 1 ตัว ลูกศร แสดงจุดทับซ้อนกันของ stent ฉ. CTA หลังการรักษา ลูกศรแสดงตำแหน่ง aneurysm จะพอมองเห็นรายละเอียดของ stent และหลอดเลือดได้บ้าง ซ. FU MRA-contrast enhanced 11 เดือนหลังการรักษา, ลูกศรแสดงตำแหน่งของ aneurysm จะเห็นว่าแทบไม่เห็น สัญญาณใน aneurysm หรือหลอดเลือดบริเวณนั้นเลย จากการมี stent บดบังสัญญาณไม่สามารถ บอกได้ว่ารอยโรคหายหรือไม่ และ ซ. FU DSA 12 เดือนหลังการรักษา ไม่พบว่ามี aneurysm อีก และหลอดเลือด ophthalmic ยังเปิดดี



รูปที่ 9. ก. DSA-3D reconstruction แสดง BA tip aneurysm และ ข. DSA-CT with MIP reconstruction แสดง ตำแหน่งอุปกรณ์ flow-disrupting device

การรักษาแบบ observation และแบบจำเพาะ (specific)

ปัญหาในการตัดสินใจการรักษา คือ การเปรียบเทียบระหว่างความเสี่ยงของการรักษาเฉพาะเมื่อรักษา กับ ความเสี่ยงในระยะยาวของการแตกตามธรรมชาติของโรค เป้าหมายการรักษา นอกจากเพื่อป้องกันการแตกของหลอดเลือดสมองโป่งพอง ยังต้องคำนึงถึงคุณภาพชีวิตหลังการรักษาด้วย (highest number of quality-adjusted life years) โดยยังไม่มีข้อมูลการศึกษาติดตามความเสี่ยงในการแตกของ UIA ในระยะยาว และการคำนวณความเสี่ยงตลอดชีพนั้นไม่สามารถทำได้เพียงแค่การใช้ 5-year risk of rupture คุณ estimated years of life remaining ในการคำนวณ เพราะการคำนวณดังกล่าวจะตัดปัจจัยของการโตของ aneurysm และการแตกที่ลดลงตามระยะเวลา โดยการแตกส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นใน 25 ปีแรกของการติดตาม⁽²⁹⁾

PHASES score ช่วยในการประเมินความเสี่ยงในการแตกของหลอดเลือดสมองโป่งพองใน 5 ปี อย่างไรก็ตาม ปัจจัยด้านความเสี่ยงจากการรักษาไม่นำมาคิดด้วย ใน PHASES cohort ความเสี่ยงในการแตกของ UIA อยู่ที่ประมาณร้อยละ 3 ใน 5 ปี ซึ่งถือว่าน้อยกว่าความเสี่ยงในการป้องกันรักษาโรคหลาย ๆ ชนิด ดังนั้นหากเชื่อข้อมูลจาก PHASES score การรักษาหลักจึงควรเป็นการ observation และควบคุมปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ ความดันโลหิตสูงและการสูบบุหรี่ รวมถึงตรวจติดตาม aneurysm ด้วย MRA เป็นระยะ

ในปี ค.ศ. 2017 Bijlenga และคณะ⁽⁷⁸⁾ ได้รายงานการประเมิน PHASES score โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย 841 ราย ที่มีทั้ง UIA, aneurysm ที่โตขึ้น aneurysm ที่ได้รับการรักษาทันที และ RIA พบว่าหาก PHASES score ≤ 3 มักได้รับการรักษาแบบ conservative ในขณะที่ score >3 มักได้รับการรักษาเฉพาะ และถือว่า score >3 เป็นจุดแบ่งที่สำคัญในการจะบอกว่าผู้ป่วยจะมาด้วยการแตกหรือไม่

ในปี ค.ศ. 2021 Hilditch และคณะ⁽⁷⁹⁾ ได้รายงานการศึกษาย้อนหลัง 20 ปี ใน 700 RIA พบว่า ค่าเฉลี่ย PHASES score คือ 5.3 (± 2.5) ซึ่งจะมีความเสี่ยงในการแตกจากการคำนวณโดย PHASES เพียงร้อยละ 0.9-1.3 ใน 5 ปี โดยมี aneurysm ถึงร้อยละ 17 ที่มี PHASES score ≤ 3 และ ค่าเฉลี่ย ELAPSS score คือ 13.89 (± 7.05) แสดงให้เห็นว่าค่าที่ได้จากการคำนวณโดย PHASES score ไม่สามารถบอกถึงการแตกที่แท้จริงได้

ในปี ค.ศ. 2015 Etminan และคณะ⁽⁸⁰⁾ มีการนำเสนอ Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score (UIATS) ซึ่งเป็นการประเมินไม่เฉพาะความเสี่ยงในการแตก แต่ยังรวมถึงปัจจัย ความเสี่ยงทางด้านการรักษาอีกด้วย โดยให้ ผู้เชี่ยวชาญ 69 ท่าน ที่ประกอบด้วย ประสาท ศัลยแพทย์ แพทย์รังสีระบบประสาท แพทย์ประสาทวิทยา และนักระบาดวิทยาคลินิก มาประเมิน ผู้ป่วยตัวอย่าง 30 ราย เพื่อให้ได้ข้อสรุปแนวทางการรักษา (ตารางที่ 9)

ข้อจำกัดของ UIATS คือพื้นฐานการศึกษาจากการวิเคราะห์ผู้ป่วย UIA เพียง 30 ราย และเนื่องจากเป็นการศึกษาจากกลุ่มที่มีประสบการณ์สูง ผลการวิเคราะห์ที่ประเมินได้อาจ underestimate ความเสี่ยงจากการรักษา

ตารางที่ 9. The unruptured intracranial aneurysm treatment score

Patient		
Age (Single)	<40 ปี	4
	40-60 ปี	3
	61-70 ปี	2
	71-80 ปี	1
	>80 ปี	0
Risk factor incidence (multiple)	Previous SAH from a different aneurysm	4
	Familial intracranial aneurysms or SAH	3
	Japanese, Finnish, Inuit ethnicity	2
	Current cigarette smoking	3
	Hypertension (SBP>140 mmHg)	2
	Autosomal-polycystic kidney disease	2
	Current drug abuse (cocaine, amphetamine)	2
	Current alcohol abuse	1

Clinical Symptoms related to UIA (multiple)	Cranial nerve deficit	4		
	Clinical or radiological mass effect	4		
	Thromboembolic events from the aneurysm	3		
	Epilepsy	1		
Other (multiple)	Reduced quality of life due to fear of rupture	2		
	Aneurysm multiplicity	1		
Life expectancy due to chronic and/or malignant disease (single)	<5 ปี	4		
	5-10 ปี	3		
	>10 ปี	1		
Comorbid disease (multiple)	Neurocognitive disorder	3		
	Coagulopathies, thrombophilic diseases	2		
	Psychiatric disorder	2		
Aneurysm				
Maximum diameter (single)	£3.9 มม.	0		
	4.0-6.9 มม.	1		
	7.0-12.9 มม.	2		
	13.0-24.9 มม.	3		
	³ 25 มม.	4		
Morphology (multiple)	Irregularity or lobulation	3		
	Size ratio >3 or aspect ratio >1.6	1		
Location (single)	BA bifurcation	5		
	VA/BA	4		
	ACoA or PCoA	2		
Other (multiple)	Aneurysm growth on serial imaging	4		
	Aneurysm de novo formation on serial imaging	3		
	Contralateral stenoocclusive vessel disease	1		

Treatment			
Age-related risk (single)	<40 ปี	0	
	41-60 ปี	1	
	61-70 ปี	3	
	71-80 ปี	4	
	>80 ปี	5	
Aneurysm size-related risk (single)	<6.0 มม.	0	
	6.0-10.0 มม.	1	
	10.1-20.0 มม.	3	
	> 20 มม.	5	
Aneurysm complexity-related risk	High	3	
	Low	0	
Intervention-related risk	Constant*		5
Total			
		Favors UIA repair	Favors UIA conservative management

ในปี ค.ศ. 2021 Hernandez-Duran และคณะ⁽⁸¹⁾ รายงานผลการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย SAH 212 ราย พบว่าจากการประเมินโดยใช้ UIATS จะแนะนำการรักษาร้อยละ 25 (true positive) แนะนำ observation ร้อยละ 32 (false negative) และ inconclusive ร้อยละ 44 แสดงถึงการมี sensitivity เพียงร้อยละ 44 และสรุปว่าการใช้ UIATS เพื่อเลือกการรักษา อาจไม่ไวพอ

ดังนั้นการตัดสินใจการเลือกการรักษาจึงยังไม่ชัดเจน โดย AHA/ASA guidelines 2015⁽¹¹⁾ ได้แนะนำให้ความสำคัญรักษาในกลุ่มที่มีอาการ ตรวจพบมี aneurysm growth เคยมีการแตกมาก่อน และการมีประวัติ family history

การผ่าตัดและการทำ endovascular treatment (EVT)

การรักษาด้วยการผ่าตัด ถือเป็นวิธีที่ invasive มากกว่า แต่มีความคงทน (durability) มากกว่า โดย Tsutsumi และคณะ⁽⁸²⁾ ได้ทำการติดตามผู้ป่วย 115 หลังการผ่าตัด UIA พบว่า หากการรักษาได้ complete clipped ความเสี่ยงในการเกิด aneurysm regrowth ประมาณร้อยละ 0.26 ต่อปี (ติดตามการรักษาโดยมีค่า mean DSA 9 ปี) และพบ SAH เพียง 1 ราย (<ร้อยละ 0.01/ปี) การรักษาแบบ EVT เป็นที่นิยมเพิ่มขึ้นใน RIA โดยอิงการศึกษาของ the international subarachnoid aneurysm trial (ISAT)⁽⁴⁶⁾ ที่แสดงผลการรักษาทาง EVT ที่ดีกว่า surgery ชัดเจน ซึ่งในความเป็น

จริงไม่สามารถนำข้อมูลของ ISAT มาใช้ในการประเมินผู้ป่วย UIA ได้ เนื่องจาก การผ่าตัดในผู้ป่วย UIA เป็น elective surgery ที่ไม่มีเลือดออก สมองไม่รวม ปลอดภัยกว่าในการผ่าตัด อีกทั้ง ในกรณี SAH เป้าหมายของการรักษาจะเพื่อให้ผู้ป่วยรอดชีวิตและมีอัตราป่วยและตายต่ำที่สุด ซึ่งการเกิด aneurysm recurrence ตามมาอาจไม่ใช่สิ่งที่สำคัญมากนัก ซึ่งแตกต่างกับเป้าหมายการรักษา UIA ที่การรักษาเฉพาะ ทำเพื่อหวังผลให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากความเสี่ยงในการแตก ซึ่ง recurrence ถือเป็น ปัจจัยสำคัญในการตัดสินใจ

ปัญหาของ EVT คือ recurrence ซึ่งสาเหตุมักอธิบายจาก aneurysm growth, coil compaction, coil migration เข้าในผนัง aneurysm, coil เข้าไปใน thrombus ของ partially thrombosed aneurysm, inflammatory process ของ aneurysm wall โดย recurrence พบได้ ประมาณร้อยละ 20 และต้องการการรักษาซ้ำ (retreatment) ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเพื่อการป้องกันกรณีเลือดออก⁽⁸³⁾ ส่วนใหญ่การเกิด recurrence มักพบได้ประมาณร้อยละ 50 ในช่วง 6 เดือนแรก⁽⁸⁴⁾

โดย rebleeding rate หลังจาก coiling พบประมาณร้อยละ 0.11 ใน cerebral aneurysm re-rupture after treatment (CARAT) study (ติดตามโดยมีค่า mean 4.4 ปี)⁽⁸⁵⁾ และใน ISAT พบ annual risk ประมาณร้อยละ 0.08⁽⁴⁶⁾; ส่วนใน BRAT ไม่พบ rebleeding เลย ใน 6 ปี แต่ร้อยละ 4.6 ของผู้ป่วยต้องได้รับ retreatment⁽⁸⁶⁾

ผู้เขียนขอสรุปรายงานผลการรักษาเฉพาะในรูปแบบต่าง ๆ ดังนี้

ในปี ค.ศ. 2003 รายงานของ ISUIA-2⁽⁷⁾ พบว่า การผ่าตัดมีความเสี่ยงประมาณร้อยละ 10.1-12.6 ในขณะที่ EVT พบประมาณร้อยละ 7.1-9.3 ซึ่งใกล้เคียงกัน การรักษา UIA จึงทำได้ ทั้ง 2 แบบ แต่เนื่องจากการมีรายงานของ ISAT ที่ได้ผลการรักษา EVT ที่ดีกว่า EVT จึงได้รับความนิยมมากกว่า

ในปี ค.ศ. 2013 Kotowski และคณะ⁽⁸⁷⁾ รายงาน meta-analysis จากการรักษาด้วย surgery ในผู้ป่วย 9,845 ราย จากข้อมูลในปี ค.ศ. 1990-2011 พบว่า surgical clipping มีอัตราป่วยร้อยละ 6.7 (99%CI 4.9-9.0) อัตราตายร้อยละ 1.7 (99%CI 0.9-3.0) แต่เชื่อถือได้น้อยเนื่องจาก มีความหลากหลายของข้อมูลสูง ($I^2=82\%$) เป็นรายงานจาก single center ไม่มีการวัด outcome ที่ชัดเจน มีการรายงาน obliteration rate น้อย (เพียงร้อยละ 20) ได้ร้อยละ 91.8 complete occlusion, ร้อยละ 3.9 neck remnant ร้อยละ 4.3 incompletely occlusion, hemorrhagic incidence ร้อยละ 0.38 ในการ FU 1.2 ปี/ผู้ป่วย

ในปี ค.ศ. 2010 Naggara และคณะ⁽⁸⁸⁾ รายงาน meta-analysis จากการรักษาด้วย EVT ในผู้ป่วย 5,044 ราย จากข้อมูลในปี ค.ศ. 2003-2008 พบว่า EVT มีอัตราป่วยร้อยละ 4.8%

(99%CI 3.9-6.0) อัตราตายร้อยละ 2 (99%CI 1.5-2.6) ได้ satisfactory occlusion (complete occlusion หรือ neck remnant) ร้อยละ 86.1 พบ recurrence ประมาณร้อยละ 24.4 ในการติดตาม 0.4-3.2 ปี และต้องการ retreatment ร้อยละ 9.1 โอกาสเกิด re hemorrhage ร้อยละ 0.2 ต่อปี (ยังเป็นการติดตามระยะสั้น โดยร้อยละ 76.7 ของข้อมูลเป็นการติดตามใน 6 เดือนแรก)

ในปี ค.ศ. 2012 Naggara และคณะ⁽⁸⁹⁾ ได้รายงาน meta-analysis การรักษาทาง EVT ต่อเนื่อง ในผู้ป่วย 7,172 ราย จากข้อมูลปี ค.ศ. 2008-2011 ได้อัตราป่วยร้อยละ 4.7 (99%CI 3.8-5.7) อัตราตายร้อยละ 1.8 (99%CI 1.4-2.4) นอกเหนือจากนี้ยังรายงานกลุ่มย่อยในการรักษาทาง EVT ที่มีอัตราป่วยสูง ได้แก่ การใช้ liquid-embolic ร้อยละ 8.1 (99%CI 4.7-13.7) flow-diverter ร้อยละ 11.5 (99%CI 4.9-24.6) แต่ไม่พบว่าการใช้ balloon-assisted หรือ stent-assisted เพิ่มอัตราป่วยในการรักษา โดยอธิบายการรักษาทาง EVT ที่ใช้อุปกรณ์เพิ่ม จะมีความเสี่ยงต่ออัตราป่วยที่สูงขึ้น แต่ผลที่เกิดขึ้นอาจเกิดจาก aneurysm ที่เป็นลักษณะ complex เช่น ขนาดที่ใหญ่ หรือ neck กว้าง

ในปี ค.ศ 2019 Algra และคณะ⁽⁹⁰⁾ ศึกษาแบบ meta-analysis จากผู้ป่วย 106,433 ราย จากข้อมูลในปี ค.ศ. 2011-2017 เพื่อดูผลแทรกซ้อนจากการรักษาที่ 30 วัน ใน 54 การศึกษาด้าน microsurgical treatment (ผู้ป่วย 34,614 ราย) พบว่า มีภาวะแทรกซ้อนร้อยละ 8.34 (95%CI 6.25-11.10) และมีอัตราตายร้อยละ 0.10 (95%CI 0.00-0.20) ในขณะที่ 74 การศึกษาด้าน EVT (ผู้ป่วย 71,819 ราย) พบว่า มีภาวะแทรกซ้อนร้อยละ 4.96 (95%CI 4.00-6.12) และมีอัตราตายร้อยละ 0.30 (95%CI 0.20-0.40) และในกลุ่ม EVT พบว่า การทำ stent-assisted พบความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนสูงกว่าการทำ simple coil 1.82 เท่า (95%CI 1.16-2.85) ในขณะที่ balloon-assisted พบภาวะแทรกซ้อนไม่แตกต่างจาก simple coil 1.25 (95% CI 0.71-2.20) โดยในรายงานนี้ไม่ได้นำข้อมูลการศึกษาที่ใช้ flow-diverter มาพิจารณา

ในปี ค.ศ. 2018 Alreshidi และคณะ⁽⁹¹⁾ ศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วย 3,352 ราย จากข้อมูลในปี ค.ศ. 2011-2015 ในการรักษา UIA เฉพาะตำแหน่ง MCA ระหว่าง clipping กับ coiling พบว่า clipping มี aneurysm obliteration rate ร้อยละ 94.2 (95%CI 87.6-97.4) ในขณะที่ coiling มีร้อยละ 53.2 (95%CI 45.0-61.1) favorable outcome clipping ร้อยละ 97.9 (95%CI 96.8-98.6) favorable outcome coiling ร้อยละ 95.1 (95%CI 93.1-96.5) การรักษา UIA ตำแหน่งนี้จึงค่อนข้างเหมาะกับ surgery

ในปี ค.ศ. 2017 Zheng และคณะ⁽⁹²⁾ ได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis โดยเฉพาะ UIA ที่ตำแหน่ง PCoA ที่มีการกดเส้นประสาท oculomotor (CN III) โดย พบว่าอัตราการฟื้นตัวของ CN III ยังไม่พบว่าแตกต่างกัน ระหว่างสองการรักษา ซึ่งแตกต่างจากข้อมูลในกลุ่ม SAH ที่การรักษาแบบ surgery ได้ผลที่ดีกว่า โดยเชื่อว่าเกิดจากการนำก้อนเลือดออกเป็นตัวช่วย

ในปี ค.ศ. 2020 Toccaceli และคณะ⁽⁹³⁾ ศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วย 1,552 ราย จากข้อมูลในปี ค.ศ. 2009-2018 ในการรักษา UIA ตำแหน่ง MCA โดยได้รับการรักษาทาง EVT ที่ใช้อุปกรณ์ที่มีการพัฒนามาใหม่ เช่น stent-assisted coiling, flow-diverter หรือ flow-disrupter 464 ราย และรักษาโดยการผ่าตัด 1,088 ราย พบว่า long-term (>12 เดือน) complete/near-complete occlusion แตกต่างกัน ในกลุ่ม EVT ร้อยละ 78.1 (95%CI 69-87.1) และในกลุ่มผ่าตัดร้อยละ 95.7 (95%CI 92-99.3) $p=0.001$ และพบมี treatment-related complication แตกต่างกัน ในกลุ่ม EVT ร้อยละ 5.6 (95% CI 3.6-7.7) และในกลุ่มผ่าตัดร้อยละ 2.9 (95% CI 0.8-5) $p=0.001$ ในขณะที่ good neurological outcome (mRS 0-3 หรือ GOS 4-5) พบในกลุ่ม EVT ร้อยละ 97 (95%CI 95-98) สูงกว่ากลุ่มผ่าตัดร้อยละ 84 (95%CI 67-98) $p=0.001$ และไม่มีมีความแตกต่างใน mortality กลุ่ม EVT ร้อยละ 1.5 (95%CI 0.4-2.6) กลุ่มผ่าตัดร้อยละ 0.3 (95%CI 0.1-0.6) $p=0.5$

การศึกษาเปรียบเทียบในปัจจุบันมักยังไม่รวมถึงการรักษาทาง EVT ด้วย flow-diverting stent เนื่องจากยังมีปริมาณการรักษาที่น้อยเมื่อเทียบกับ coiling อย่างไรก็ตามใน retrospective study ของ Froelich และคณะ⁽⁹⁴⁾ ใน 233 aneurysms (ruptured 79, unruptured 154) พบว่า recurrence และ retreatment ของ flow-diverting stent ค่อนข้างต่ำ (ร้อยละ 0 และ 5.4) เมื่อเทียบกับวิธี simple coiling (ร้อยละ 16 และ 12) balloon-assisted (ร้อยละ 12 และ 10.7) และ stent-assisted (ร้อยละ 7.5 และ 4.5) ในส่วน flow-disrupting device ปัจจุบันยังมีที่ใช้ค่อนข้างน้อยทั่วโลก ยังต้องรอข้อมูลการศึกษาต่อไป

โดยรวม ในการเลือกการรักษาเฉพาะของ UIA จากข้อมูลในปัจจุบัน เนื่องจากมีความคลาดเคลื่อนของข้อมูลทางระบาดวิทยา จึงทำให้แนวทางการรักษายังไม่ชัดเจนโดย AHA/ASA guidelines 2015 ยังเปิดกว้างให้ใช้การรักษาได้ทั้งสองแบบขึ้นกับแพทย์ผู้ให้การรักษาว่าชำนาญทางด้านไหน ซึ่งผู้รักษาควรมีความชำนาญเพียงพอ (มีการทำการรักษามากกว่า 20 ราย ต่อปี)⁽¹¹⁾ การรักษาโดย surgery มักได้ผลดีในการรักษา middle cerebral artery aneurysm หรือในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 40 ปี และการรักษาแบบ EVT จะดีกว่าชัดเจนขึ้นในกรณีผู้ป่วยที่สูงอายุ มีโรคประจำตัวมาก เป็น posterior circulation aneurysm อย่างไรก็ตามการเปรียบเทียบการรักษาเฉพาะทั้งสองอย่าง ก็ยังไม่มีหลักฐานว่าได้ผลดีกว่าการรักษาแบบ conservative treatment และ FU imaging

Trial: observation และ surgery และ EVT

เนื่องจากข้อมูลจาก observation cohort มีความ bias ค่อนข้างสูง การจะได้ข้อมูลเพื่อให้ไปใช้ได้จริงในประชากร จึงจำเป็นต้องใช้ clinical trial โดยในปี ค.ศ. 2011 Raymond และคณะ⁽⁸⁴⁾ ได้ศึกษา trial on endovascular aneurysm management (TEAM) วัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบ

การรักษาแบบ EVT กับ conservative treatment แต่เนื่องจากมีปัจจัยที่ทำให้แพทย์ผู้รักษาจึงส่งผู้ป่วยเข้าร่วมน้อยและ จึงไม่ประสบผลสำเร็จ

ในปี ค.ศ. 2017 Darsaut และคณะ ในทีมงานเดิม⁽⁹⁵⁾ ได้นำเสนองาน RCT ในชื่อ collaborative unruptured endovascular versus surgery (CURES) ซึ่งเป็นการ random UIA ที่ 3-25 มม. เหมาะสมกับการรักษาทั้งสองอย่าง (surgery และ EVT) การประเมิน primary outcome คือ treatment failure ซึ่งหมายถึง การไม่สามารถรักษา aneurysm ได้ตั้งแต่ต้น การมีเลือดออกในสมอง หรือการมี residual aneurysm ในการตรวจติดตามที่ 1 ปี ในส่วนของ secondary outcome คือ การมี neurological deficit หลังการรักษา การนอนโรงพยาบาลนานกว่า 5 วัน morbidity และ mortality (mRS >2) ที่ 1 ปี และ angiographic results ที่ 1 ปี โดยได้เสนอผลการศึกษาเบื้องต้นของการเก็บข้อมูลในช่วงปี ค.ศ. 2010-2016 ได้ randomize ผู้ป่วย 136 ราย (รอการรักษา 2 ราย) และ มีผู้ป่วย 104 ราย ที่มีข้อมูลที่ 1 ปี พบว่า primary outcome ได้ร้อยละ 10.4 ใน surgical group และร้อยละ 17.9 ใน EVT group (p=0.40) และ secondary outcome รวมแสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10. แสดงผลการรักษาเบื้องต้นใน CURES trial

Clinical outcomes	Surgery (ร้อยละ)	EVT (ร้อยละ)	OR (95% CI)	P
Primary outcome (composite treatment failure)	5/48 (10.4)	10/56 (17.9)	0.54 (0.13-1.90)	0.40
New neurological deficit (30 วัน)	16/65 (24.6)	7/69 (10.1)	2.87 (1.02-8.93)	0.038
Hospitalized >5 วัน	30/65 (46.2)	6/69 (8.7)	8.85 (3.22-28.59)	<0.001
Morbidity และ mortality at 1 ปี	2/48 (4.2)	2/56 (3.6)		1.0
Residual aneurysm at 1 ปี	3/48 (6.3)	6/56 (10.7)		0.51

OR: odds ratio, EVT: endovascular treatment, CI: confidence interval

จะเห็นว่าแม้ primary outcome จะยังไม่พบความแตกต่าง แต่จะเริ่มเห็นแนวโน้มของผลการรักษาบ้างแล้ว ซึ่งยังเป็น ongoing trial ที่ต้องการจำนวนผู้ป่วยประมาณ 260 ราย และยังไม่มีการศึกษาในระยะยาว และ trial นี้ ยังเป็น trial ย่อย ของ CAM trial ซึ่งดำเนินการศึกษาโดยผู้วิจัยกลุ่มเดียวกัน โดยจะกล่าวถึงต่อไป เชื่อว่าข้อมูลจาก trial นี้จะเป็นแนวทางการรักษาของผู้ป่วย UIA ต่อไปได้ในอนาคต

ในปี ค.ศ. 2020 Darsaut และคณะ⁽⁹⁶⁾ ได้เสนอ comprehensive aneurysm management (CAM) Trial เพื่อเป็นแนวทางในการรักษา UIA โดยจะวัด primary outcome ในด้าน survival ที่มี mRS <3 ที่ 10 ปี โดยจะเป็น trial ที่เปรียบเทียบโดยแยก randomization แบบ 1: 1 เพื่อให้แพทย์ผู้เข้าร่วมสามารถเลือกการรักษาที่ตนคิดว่าเหมาะสมได้เองก่อนแล้วจึงทำการ randomize โดยแพทย์จะต้องตอบคำถาม 3 ข้อ เกี่ยวกับ UIA ที่เข้าศึกษาเพื่อเข้าแต่ละ sub trial

1. UIA นั้นจำเป็นต้องรักษาเฉพาะหรือไม่ ถ้าไม่จะเข้ากลุ่ม observation registry ถ้าใช่ จะไปตอบคำถามถัดไป

2. UIA นั้นจะรักษาเฉพาะแบบใด EVT, surgery หรือได้ทั้งสองแบบ

3. เป็นคำถามที่สำคัญที่สุด คือ การเฝ้าติดตาม ยังเป็นการรักษาที่เฝ้าได้หรือไม่เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานว่าการรักษาเฉพาะได้ผลดีกว่า

ก. ถ้าไม่ จะเข้ากลุ่ม endovascular registry, surgical registry, หรือ randomize 1: 1 EVT vs. surgery (collaborative unruptured endovascular vs surgery, CURES)

ข. ถ้าใช่ จะเข้ากลุ่ม randomize 1: 1 conservative vs. EVT (trial on endovascular aneurysm management-2, TEAM-2); randomize 1: 1 surgery vs. conservative (trial on surgical aneurysm management, TSAM); randomize 1: 1 conservative vs. intervention (trial on observational, endovascular or surgical management, TOES) ซึ่งใน intervention จะทำการ randomize 1: 1 ต่อ ระหว่าง EVT vs. surgery (CURES)

จากลักษณะข้างต้นน่าจะส่งผลให้มีผู้ป่วยสามารถถูกนำเข้ามาร่วมงานวิจัยได้มากขึ้น โดยอาจมี bias บ้างในการเลือกกลุ่มโดยแพทย์ผู้วิจัย แต่จะเป็นการ randomize ในขั้นตอนสุดท้ายก่อนดำเนินการ ยังต้องรอการเก็บข้อมูลของการศึกษานี้ ถือเป็นการศึกษาที่สำคัญที่สุดของ UIA ในปัจจุบัน

ในปี ค.ศ. 2021 Darsaut และคณะ⁽⁹⁷⁾ ได้นำข้อมูลจาก CURES trial ที่ศึกษาเปรียบเทียบการรักษา ระหว่าง EVT กับการผ่าตัด ใน UIA 3-25 มม. โดยเลือกเฉพาะกลุ่มที่เป็น MCA aneurysm ที่ได้รับการรักษามาประเมิน (N=90) พบว่ามี treatment failure ร้อยละ 7 ในกลุ่ม clipping และมีร้อยละ 27 ในกลุ่ม coiling (p=0.025) และเมื่อติดตาม imaging ที่ 1 ปี (N=80) พบ complete aneurysm occlusion ร้อยละ 75 ในกลุ่ม clipping และร้อยละ 35 ในกลุ่ม coiling จากผลของการศึกษานี้ ทำให้มีความชัดเจนในการรักษา MCA UIA ที่จะเอนเอียงไปในทางผ่าตัด

การติดตามการรักษา

โดยหากการรักษาเป็นไปในแนวทาง observation การทำ serial imaging จึงมีความจำเป็น โดยอาจยังไม่จำเป็นต้องทำ imaging ซ้ำในปีแรก⁽³⁰⁾ การใช้ ELAPSS score จะเข้ามามีบทบาทในการประเมินการโตขึ้นของ aneurysm เพื่อการเฝ้าระวังที่เหมาะสม

โดยหากได้รับการรักษาเฉพาะ การทำ DSA ยังถือเป็น gold standard ในการติดตามการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลัง EVT เนื่องจากการมีผลของ metallic artifact จากวัสดุที่ใช้ค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับ CTA หรือ MRA นอกเหนือจากนี้ยังสามารถบอกตำแหน่งของวัสดุอุด อาทิ stent, flow diverting stent, flow disrupting device ได้ค่อนข้างละเอียด รวมถึงดูการไหลเวียนของเลือดได้อีกด้วย อย่างไรก็ตาม เนื่องจากเป็นวิธีที่ invasive และอาจต้องมีการตรวจติดตามหลายครั้งหลังการรักษา การติดตามด้วยวิธี non invasive จึงเป็นที่นิยมมากกว่า โดย MRA เป็นวิธีที่นิยมที่สุดโดยอาจใช้เทคนิค TOF หรือ contrast enhanced ก็ได้ ในขณะที่ CT angiogram แม้มีในหลายพื้นที่ แต่ถือว่าไม่เหมาะสมในการใช้ติดตามการรักษาหลัง EVT เนื่องจากมี beam-hardening artifact จากตัว coil สูง (ตารางที่ 11⁽⁹⁸⁾)

ตารางที่ 11. แสดงการใช้การตรวจติดตามหลังการรักษาด้วย EVT⁽⁹⁸⁾

	DSA	CE-MRA	TOF-MRA	Radiograph	CTA
Coils	+++	+++	+++	+	?
Stent	+++	++	+	?	+
Flow diverter	+++	++	+	?	+
Flow disrupter	+++	++	+	?	?

+++ หมายถึง แน่นอย่างมาก แนะนำให้ใช้ ++ หมายถึง แน่นปานกลาง พอใช้ได้ + หมายถึง แน่นน้อย มีที่ใช้น้อย ? หมายถึง ไม่มีการประเมิน

ยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจนในการตรวจติดตาม แต่การตรวจติดตามในปีแรกถือเป็นสิ่งที่สำคัญ เนื่องจากจะเป็นช่วงที่พบ recurrence ได้บ่อยที่สุด โดยส่วนใหญ่จะเริ่มที่ 3-6 เดือน จากนั้น 1-2 ปี จากนั้น 3-5 ปี การตรวจติดตาม ไม่เพียงเพื่อติดตาม aneurysm ที่รักษา ยังเป็นการเฝ้าระวัง de novo aneurysm (aneurysm ที่เกิดขึ้นใหม่) ที่พบได้ประมาณร้อยละ 0.37-4.15 ต่อปี⁽⁹⁹⁾

ในขณะที่ Van Rooij and Sluzewski⁽¹⁰⁰⁾ ได้ให้ความเห็นว่า aneurysm ที่ได้ complete

occlusion (>ร้อยละ 90 occlusion) ที่ 6 เดือนหลังติดตามการรักษา DSA โอกาสที่ aneurysm recurrence จะน้อยมากในขณะเดียวกัน โอกาสเกิด de novo aneurysm formation จะยังน้อยมากอยู่ในช่วงปีแรก ๆ ดังนั้นการทำ imaging ติดตามในช่วง 5-10 ปีแรก จะไม่ได้ประโยชน์มากนัก

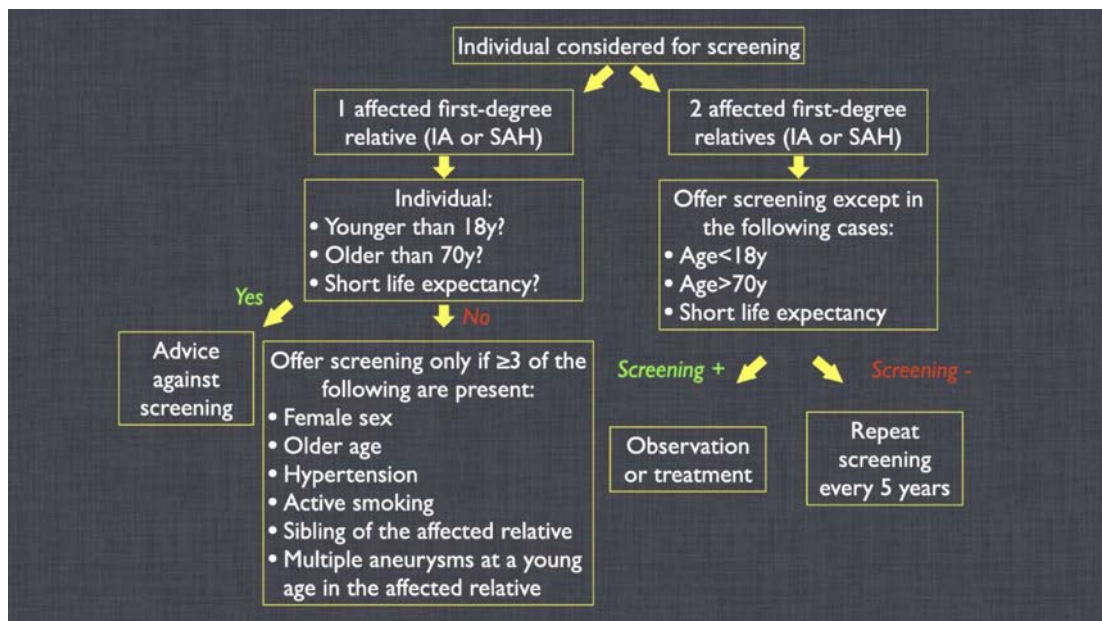
Leclerc และคณะ⁽¹⁰¹⁾ ทำการ review และ meta-analysis ในการรักษาด้วย EVT พบว่า ความเสี่ยงในการแตกหลังการรักษาด้วย EVT มากกว่า 10 ปี ค่อนข้างต่ำร้อยละ 0.7 (99%CI 0.2%-2.7%) และ พบว่าแม้ในผู้ป่วยที่ประเมินแล้วว่ารักษาได้สมบูรณ์ (grade I) ในการติดตามด้วย MRA ระดับ midterm (3-5 ปี) ก็ยังสามารถพบ recurrence ได้ร้อยละ 12.4 เมื่อทำ MR angiography ที่มากกว่า 10 ปี โดยพบปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิด late recurrence คือ aneurysm ขนาดมากกว่า 10 มม. การได้ incomplete occlusion ตั้งแต่หลังการรักษา การตรวจแล้วได้ grade II occlusion (residual neck) ที่ 3-5 ปี ดังนั้นการติดตามเพียง 3-5 ปีจึงไม่เพียงพอ

การ screening

การมี first-degree relative ที่เป็น sporadic SAH จะมีความเสี่ยง 3-7 เท่าในการเกิด SAH เทียบกับประชากรทั่วไป lifetime risk of SAH ร้อยละ 2-5 การ screening มักได้ประโยชน์น้อย จำเป็นต้องทำการ screening ถึง 300 ราย จึงจะสามารถป้องกันการเกิด SAH ได้ 1 ราย^(13, 102) ในขณะที่การที่มี ≥ 2 first-degree relative เป็น aneurysm จะพบ aneurysm มากกว่าคนทั่วไป 4 เท่า แต่มี lifetime risk of SAH สูงกว่า 50 เท่า⁽¹⁰³⁾ ที่ควรเป็นอีก 1 ปัจจัยหลักใน PHASES ที่ไม่ได้รวม

แนะนำให้เริ่มทำ screening ในบุคคลที่มี ≥ 2 first-degree relative ป่วยเป็น SAH หรือ intracranial aneurysm และ เนื่องจากโอกาสการเกิด aneurysm มีน้อยในช่วงอายุน้อยกว่า 20 ปี จึงแนะนำทำหลังจากนั้น โดย หากการ screening รอบแรก negative อาจแนะนำ ทำซ้ำทุก 5 ปี (โอกาสพบประมาณร้อยละ 7) โดยในกลุ่มเสี่ยงอาจต้อง ติดตามถี่กว่า 5 ปี⁽¹⁰⁴⁾ Chalouhi และคณะ⁽¹⁰⁵⁾ ได้เสนอแนวทาง screening คร่าว ๆ ในบุคคลที่มีประวัติครอบครัว ดังแสดงในแผนภูมิ รูปที่ 10

นอกเหนือจากนี้ใน AHA/ASA guidelines 2015⁽¹¹⁾ ยังแนะนำให้ทำ screening ในผู้ป่วยที่เป็นโรค ADPKD, coarctation of aorta และ microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism เนื่องจากพบอุบัติการณ์การแตกได้สูง



รูปที่ 10. แสดงแผนภูมิการ screening ในผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัว

สรุป

แนวทางการรักษา UIA ยังคงมีความไม่ชัดเจน เนื่องจาก กลไกการเกิด การดำเนินโรคของ UIA ยังไม่เป็นที่เข้าใจดี การทำความเข้าใจพื้นฐานปัจจัยเสี่ยงทั้งหมดเท่าที่เป็นไปได้ จะช่วยในการประเมินผู้ป่วยถึงแนวทางการรักษา กลไกความเสี่ยงที่มีการอักเสบของผนังหลอดเลือดกำลังเป็นที่สนใจในการศึกษามากที่สุด ทั้งในด้านผลต่อ hemodynamics, imaging และการรักษาด้วยยา ซึ่งจำเป็นต้องติดตามต่อไป การควบคุมปัจจัยเสี่ยงของ UIA อาทิ ความดันโลหิตสูง และการสูบบุหรี่ ถือเป็นเรื่องที่ย่างและไม่ควรละเลยในการปฏิบัติ การรักษาทั้งในกลุ่ม surgery หรือ EVT ยังสามารถทำได้ขึ้นกับ ความเหมาะสม ความพึงพอใจของผู้ป่วย และความชำนาญของแต่ละสถาบัน โดยปัจจุบันยังไม่มี การประเมินใด ๆ ที่สามารถบอกความเสี่ยงจากการรักษาเทียบกับความเสี่ยงจากการเฝ้าติดตามได้อย่างชัดเจน ผู้ป่วยและญาติจะต้องเข้าใจผลของการรักษาแต่ละชนิดเป็นอย่างดีก่อนการตัดสินใจ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ น.ต.หญิง อรกมล ชัยเลิศ เป็นอย่างสูง ในการสร้างภาพ illustration ในบทความนี้

เอกสารอ้างอิง

1. 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 Neurol.* 2019;76(5):588-97.
2. Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2011;10(4):349-56.
3. จิตตภิรมย์ศักดิ์ ป, ศิวานุกวัฒน์ ร. Management of subarachnoid hemorrhage. In: รัตนากร ด, ตั้งคณะกุล ช, นิธินันท์ ส, สุวรรณเวลา นช, หาญไชยพิบูลย์กุล ส, นิละนนท์ ย, editors. *Current Practical Guide to Stroke Management.* กรุงเทพฯ: สมาคมโรคหลอดเลือดสมองไทย; 2011. p.155-68.
4. 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.
5. Atlas SW. Magnetic resonance imaging of intracranial aneurysms. *Neuroimaging Clin N Am.* 1997;7(4):709-20.
6. Hosaka K, Hoh BL. Inflammation and cerebral aneurysms. *Transl Stroke Res.* 2014;5(2):190-8.
7. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, Meissner I, Brown RD, Jr., Piepgras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet.* 2003;362(9378):103-10.
8. 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.
9. Caranci F, Briganti F, Cirillo L, Leonardi M, Muto M. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol.* 2013;82(10):1598-605.
10. 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.
11. Thompson BG, Brown RD, Jr., Amin-Hanjani S, Broderick JP, Cockcroft KM, Connolly ES, Jr., et al. Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46(8):2368-400.
12. Weir B. Unruptured intracranial aneurysms: a review. *J Neurosurg.* 2002;96(1):3-42.
13. Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage Study G. Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives

- of patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 1999;341(18):1344-50.
14. Mackey J, Brown RD, Jr., Moomaw CJ, Sauerbeck L, Hornung R, Gandhi D, et al. Unruptured intracranial aneurysms in the Familial Intracranial Aneurysm and International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms cohorts: differences in multiplicity and location. *J Neurosurg.* 2012;117(1):60-4.
 15. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(12):699-713.
 16. Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke.* 2001;32(2):485-91.
 17. 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.
 18. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Algra A, Buskens E, Rinkel GJ, et al. Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. *Brain.* 2005;128(Pt 10):2421-9.
 19. Lindgren AE, Raisanen S, Bjorkman J, Tattari H, Huttunen J, Huttunen T, et al. De Novo Aneurysm Formation in Carriers of Saccular Intracranial Aneurysm Disease in Eastern Finland. *Stroke.* 2016;47(5):1213-8.
 20. 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. *Lancet Neurol.* 2011;10(7):626-36.
 21. Fifi JT, Meyers PM, Lavine SD, Cox V, Silverberg L, Mangla S, et al. Complications of modern diagnostic cerebral angiography in an academic medical center. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20(4):442-7.
 22. Menke J, Larsen J, Kallenberg K. Diagnosing cerebral aneurysms by computed tomographic angiography: meta-analysis. *Ann Neurol.* 2011;69(4):646-54.
 23. Sailer AM, Wagemans BA, Nelemans PJ, de Graaf R, van Zwam WH. Diagnosing intracranial aneurysms with MR angiography: systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014;45(1):119-26.
 24. White PM, Wardlaw JM, Easton V. Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review. *Radiology.* 2000;217(2):361-70.
 25. Turan N, Heider RA, Roy AK, Miller BA, Mullins ME, Barrow DL, et al. Current Perspectives in Imaging Modalities for the Assessment of Unruptured Intracranial Aneurysms: A Comparative Analysis and Review. *World Neurosurg.* 2018;113:280-92.

26. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms I. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med.* 1998;339(24):1725-33.
27. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg.* 2000;93(3):379-87.
28. 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.
29. 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.
30. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Majoie CB, Albrecht KW, Rinkel GJ. Yield of short-term follow-up CT/MR angiography for small aneurysms detected at screening. *Stroke.* 2006;37(2):414-8.
31. Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, Saguchi T, Ebara M, Arakawa H, et al. Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke.* 2009;40(1):313-6.
32. Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, Kikuchi H. Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVe study, Japan. *Stroke.* 2010;41(9):1969-77.
33. Investigators UJ, Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2474-82.
34. 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. *Lancet Neurol.* 2014;13(1):59-66.
35. Kongable GL, Lanzino G, Germanson TP, Truskowski LL, Alves WM, Torner JC, et al. Gender-related differences in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1996;84(1):43-8.
36. Detmer FJ, Chung BJ, Jimenez C, Hamzei-Sichani F, Kallmes D, Putman C, et al. Associations of hemodynamics, morphology, and patient characteristics with aneurysm rupture stratified by aneurysm location. *Neuroradiology.* 2019;61(3):275-84.
37. Korja M, Silventoinen K, Laatikainen T, Jousilahti P, Salomaa V, Hernesniemi J, et al. Risk factors and their combined effects on the incidence rate of subarachnoid hemorrhage--a population-based cohort study. *PLoS One.* 2013;8(9):e73760.
38. Feigin V, Parag V, Lawes CM, Rodgers A, Suh I, Woodward M, et al. 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.* 2005;36(7):1360-5.

39. Broderick JP, Brown RD, Jr., Sauerbeck L, Hornung R, Huston J, 3rd, Woo D, et al. Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2009;40(6):1952-7.
40. Villablanca JP, Duckwiler GR, Jahan R, Tateshima S, Martin NA, Frazee J, et al. Natural history of asymptomatic unruptured cerebral aneurysms evaluated at CT angiography: growth and rupture incidence and correlation with epidemiologic risk factors. *Radiology*. 2013;269(1):258-65.
41. 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.
42. Lindgren AE, Koivisto T, Bjorkman J, von Und Zu Fraunberg M, Helin K, Jaaskelainen JE, et al. Irregular Shape of Intracranial Aneurysm Indicates Rupture Risk Irrespective of Size in a Population-Based Cohort. *Stroke*. 2016;47(5):1219-26.
43. Beck J, Rohde S, Berkefeld J, Seifert V, Raabe A. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surg Neurol*. 2006;65(1):18-25; discussion -7.
44. Korja M, Kaprio J. Controversies in epidemiology of intracranial aneurysms and SAH. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(1):50-5.
45. Weir B, Disney L, Karrison T. Sizes of ruptured and unruptured aneurysms in relation to their sites and the ages of patients. *J Neurosurg*. 2002;96(1):64-70.
46. Molyneux A, Kerr R, International Subarachnoid Aneurysm Trial Collaborative G, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2002;11(6):304-14.
47. Carter BS, Sheth S, Chang E, Sethi M, Ogilvy CS. Epidemiology of the size distribution of intracranial bifurcation aneurysms: smaller size of distal aneurysms and increasing size of unruptured aneurysms with age. *Neurosurgery*. 2006;58(2):217-23; discussion -23.
48. Rahman M, Ogilvy CS, Zipfel GJ, Derdeyn CP, Siddiqui AH, Bulsara KR, et al. Unruptured cerebral aneurysms do not shrink when they rupture: multicenter collaborative aneurysm study group. *Neurosurgery*. 2011;68(1):155-60; discussion 60-1.
49. Heiferman DM, Li D, Serrone JC, Reynolds MR, Germanwala AV, Watridge CB, et al. Murphey's teat: history and insight into an enigmatic cerebrovascular eponym. *J Neurosurg*. 2019;1-5.

50. Bjorkman J, Frosen J, Tahtinen O, Backes D, Huttunen T, Harju J, et al. Irregular Shape Identifies Ruptured Intracranial Aneurysm in Subarachnoid Hemorrhage Patients With Multiple Aneurysms. *Stroke*. 2017;48(7):1986-9.
51. Abboud T, Rustom J, Bester M, Czorlich P, Vittorazzi E, Pinnschmidt HO, et al. Morphology of Ruptured and Unruptured Intracranial Aneurysms. *World Neurosurg*. 2017;99:610-7.
52. Kleinloog R, de Mul N, Verweij BH, Post JA, Rinkel GJE, Ruigrok YM. Risk Factors for Intracranial Aneurysm Rupture: A Systematic Review. *Neurosurgery*. 2018;82(4):431-40.
53. Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, Hori T. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery*. 2001;48(3):495-502; discussion -3.
54. Dhar S, Tremmel M, Mocco J, Kim M, Yamamoto J, Siddiqui AH, et al. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery*. 2008;63(2):185-96; discussion 96-7.
55. Hoh BL, Siström CL, Firment CS, Fautheree GL, Velat GJ, Whiting JH, et al. Bottleneck factor and height-width ratio: association with ruptured aneurysms in patients with multiple cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 2007;61(4):716-22; discussion 22-3.
56. Lehman VT, Brinjikji W, Mossa-Basha M, Lanzino G, Rabinstein AA, Kallmes DF, et al. Conventional and high-resolution vessel wall MRI of intracranial aneurysms: current concepts and new horizons. *J Neurosurg*. 2018;128(4):969-81.
57. Edjlali M, Guedon A, Ben Hassen W, Boulouis G, Benzakoun J, Rodriguez-Regent C, et al. Circumferential Thick Enhancement at Vessel Wall MRI Has High Specificity for Intracranial Aneurysm Instability. *Radiology*. 2018;289(1):181-7.
58. Shimizu K, Kushamae M, Mizutani T, Aoki T. Intracranial Aneurysm as a Macrophage-mediated Inflammatory Disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2019;59(4):126-32.
59. Hasan DM, Mahaney KB, Magnotta VA, Kung DK, Lawton MT, Hashimoto T, et al. Macrophage imaging within human cerebral aneurysms wall using ferumoxytol-enhanced MRI: a pilot study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(4):1032-8.
60. Edjlali M, Gentric JC, Regent-Rodriguez C, Trystram D, Hassen WB, Lion S, et al. Does aneurysmal wall enhancement on vessel wall MRI help to distinguish stable from unstable intracranial aneurysms? *Stroke*. 2014;45(12):3704-6.
61. Nixon AM, Gunel M, Sumpio BE. The critical role of hemodynamics in the development of cerebral vascular disease. *J Neurosurg*. 2010;112(6):1240-53.
62. Qiu T, Jin G, Xing H, Lu H. Association between hemodynamics, morphology, and rupture risk of intracranial aneurysms: a computational fluid modeling study. *Neurol Sci*.

2017;38(6):1009-18.

63. 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.
64. Backes D, Rinkel GJE, Greving JP, Velthuis BK, Murayama Y, Takao H, et al. ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology*. 2017;88(17):1600-6.
65. Tanioka S, Ishida F, Yamamoto A, Shimizu S, Sakaida H, Toyoda M, et al. Machine Learning Classification of Cerebral Aneurysm Rupture Status with Morphologic Variables and Hemodynamic Parameters. *Radiol Artif Intell*. 2020;2(1):e190077.
66. Shimizu K, Imamura H, Tani S, Adachi H, Sakai C, Ishii A, et al. Candidate drugs for preventive treatment of unruptured intracranial aneurysms: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246865.
67. Hasan DM, Mahaney KB, Brown RD, Jr., Meissner I, Piepgras DG, Huston J, et al. Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke*. 2011;42(11):3156-62.
68. Garcia-Rodriguez LA, Gaist D, Morton J, Cookson C, Gonzalez-Perez A. Antithrombotic drugs and risk of hemorrhagic stroke in the general population. *Neurology*. 2013;81(6):566-74.
69. Gross BA, Rosalind Lai PM, Frerichs KU, Du R. Aspirin and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2014;82(6):1127-30.
70. Tai J, Liu J, Lv J, Huibin K, Hou Z, Yang J, et al. Risk factors predicting a higher grade of subarachnoid haemorrhage in small ruptured intracranial aneurysm (< 5 mm). *Neurol Neurochir Pol*. 2019;53(4):296-303.
71. Yang S, Liu T, Wu Y, Xu N, Xia L, Yu X. The Role of Aspirin in the Management of Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Front Neurol*. 2021;12:646613.
72. Vergouwen MD, Rinkel GJ, Algra A, Fiehler J, Steinmetz H, Vajkoczy P, et al. Prospective Randomized Open-label Trial to evaluate risk factor management in patients with Unruptured intracranial aneurysms: Study protocol. *Int J Stroke*. 2018;13(9):992-8.
73. Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Hashimoto N. Simvastatin suppresses the progression of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Stroke*. 2008;39(4):1276-85.
74. Yoshida K, Uwano I, Sasaki M, Takahashi O, Sakai N, Tsuruta W, et al. Small Unruptured Aneurysm Verification-prevention Effect against Growth of Cerebral Aneurysm Study Using Statin. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2021;61(7):442-51.

75. Dmytriw AA, Phan K, Moore JM, Pereira VM, Krings T, Thomas AJ. On Flow Diversion: The Changing Landscape of Intracerebral Aneurysm Management. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40(4):591-600.
76. Dmytriw AA, Salem MM, Yang VXD, Krings T, Pereira VM, Moore JM, et al. Endosaccular Flow Disruption: A New Frontier in Endovascular Aneurysm Management. *Neurosurgery*. 2020;86(2):170-81.
77. Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke*. 2001;32(9):1998-2004.
78. Bijlenga P, Gondar R, Schilling S, Morel S, Hirsch S, Cuony J, et al. PHASES Score for the Management of Intracranial Aneurysm: A Cross-Sectional Population-Based Retrospective Study. *Stroke*. 2017;48(8):2105-12.
79. Hilditch CA, Brinjikji W, Tsang A, Nicholson P, Kostynskyy A, Tymianski M, et al. Application of PHASES and ELAPSS scores to ruptured cerebral aneurysms: how many would have been conservatively managed? *J Neurosurg Sci*. 2021;65(1):33-7.
80. Etminan N, Brown RD, Jr., Beseoglu K, Juvela S, Raymond J, Morita A, et al. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology*. 2015;85(10):881-9.
81. Hernandez-Duran S, Mielke D, Rohde V, Malinova V. Is the unruptured intracranial aneurysm treatment score (UIATS) sensitive enough to detect aneurysms at risk of rupture? *Neurosurg Rev*. 2021;44(2):987-93.
82. 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*. 2001;32(5):1191-4.
83. 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.
84. Raymond J, Darsaut TE, Molyneux AJ, Group Tc. A trial on unruptured intracranial aneurysms (the TEAM trial): results, lessons from a failure and the necessity for clinical care trials. *Trials*. 2011;12:64.
85. Investigators C. Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment. *Stroke*. 2006;37(6):1437-42.
86. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, Hills NK, Nakaji P, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*. 2012;116(1):135-44.

87. Kotowski M, Naggara O, Darsaut TE, Nolet S, Gevry G, Kouznetsov E, et al. Safety and occlusion rates of surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis of the literature from 1990 to 2011. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(1):42-8.
88. Naggara ON, White PM, Guilbert F, Roy D, Weill A, Raymond J. Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: systematic review and meta-analysis of the literature on safety and efficacy. *Radiology*. 2010;256(3):887-97.
89. Naggara ON, Lecler A, Oppenheim C, Meder JF, Raymond J. Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: a systematic review of the literature on safety with emphasis on subgroup analyses. *Radiology*. 2012;263(3):828-35.
90. 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 Neurol*. 2019;76(3):282-93.
91. Alreshidi M, Cote DJ, Dasenbrock HH, Acosta M, Can A, Doucette J, et al. Coiling Versus Microsurgical Clipping in the Treatment of Unruptured Middle Cerebral Artery Aneurysms: A Meta-Analysis. *Neurosurgery*. 2018;83(5):879-89.
92. Zheng F, Dong Y, Xia P, Mpotsaris A, Stavrinou P, Brinker G, et al. Is clipping better than coiling in the treatment of patients with oculomotor nerve palsies induced by posterior communicating artery aneurysms? A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;153:20-6.
93. 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 Neurosurg*. 2020;137:451-64 e1.
94. Froelich JJ, Cheung N, de Lange JA, Monkhurst 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.
95. Darsaut TE, Findlay JM, Magro E, Kotowski M, Roy D, Weill A, et al. Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms: a pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(8):663-8.
96. Darsaut TE, Desal H, Cognard C, Januel AC, Bourcier R, Boulouis G, et al. Comprehensive Aneurysm Management (CAM): An All-Inclusive Care Trial for Unruptured Intracranial

- Aneurysms. *World Neurosurg.* 2020;141:e770-e7.
97. Darsaut TE, Keough MB, Sagga A, Chan VKY, Diouf A, Boisseau W, et al. Surgical or Endovascular Management of Middle Cerebral Artery Aneurysms: A Randomized Comparison. *World Neurosurg.* 2021;149:e521-e34.
 98. Soize S, Gawlitza M, Raoult H, Pierot L. Imaging Follow-Up of Intracranial Aneurysms Treated by Endovascular Means: Why, When, and How? *Stroke.* 2016;47(5):1407-12.
 99. Kemp WJ, 3rd, Fulkerson DH, Payner TD, Leipzig TJ, Horner TG, Palmer EL, et al. Risk of hemorrhage from de novo cerebral aneurysms. *J Neurosurg.* 2013;118(1):58-62.
 100. van Rooij WJ, Sluzewski M. Opinion: imaging follow-up after coiling of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(9):1646-8.
 101. Lecler A, Raymond J, Rodriguez-Regent C, Al Shareef F, Trystram D, Godon-Hardy S, et al. Intracranial Aneurysms: Recurrences More than 10 Years after Endovascular Treatment-A Prospective Cohort Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Radiology.* 2015;277(1):173-80.
 102. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, et al. Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ.* 1995;311(7000):288-9.
 103. 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.* 2014;13(4):385-92.
 104. Wermer MJ, Rinkel GJ, van Gijn J. Repeated screening for intracranial aneurysms in familial subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2003;34(12):2788-91.
 105. Chalouhi N, Chitale R, Jabbour P, Tjoumakaris S, Dumont AS, Rosenwasser R, et al. The case for family screening for intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus.* 2011;31(6):E8.