

# แนวทางการรักษาหลอดเลือดสมองโป่งพองในกะโหลกศีรษะชนิดไม่แตก

## Management of Unruptured Intracranial Aneurysm

พงศ์พัฒน์ พันธุ์ฤทธิ์, พ.บ.

กิติพร ศรีอมรัตนกุล, พ.บ.

นาแสง อัครธรรมโชติ, พ.บ.

หน่วยประสาทศัลยศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช

### บทคัดย่อ

Unruptured intracranial aneurysm ในปัจจุบันสามารถพบได้มากขึ้นและยังไม่มีแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐาน ดังนั้นการเข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยา การดำเนินโรคและความเสี่ยงในการรักษาจะทำให้สามารถวางแผนในการรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย ผู้ประพันธ์จึงนำข้อมูลมาเรียบเรียงและเสนอเป็นแนวทางในการรักษา

### Abstract

At present, unruptured intracranial aneurysms (UIA) are more detectable but no standard treatment guideline has been established. If we know the pathophysiology, natural history of UIA, and risk factors that influence management outcomes, we will be able to provide the proper management.

### วนำ (Introduction)

Intracranial aneurysms แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่แตก (ruptured) และกลุ่มที่ไม่แตก (unruptured) ในกลุ่มที่ไม่แตกนั้นสามารถพบได้บ่อยขึ้นเนื่องจากเทคนิค brain magnetic resonance angiogram (MRA) หรือ brain computed tomography angiography (CTA) ที่พัฒนามากขึ้น ในกลุ่มของ unruptured intracranial aneurysm (UIA) แบ่งได้เป็นกลุ่มที่ต้องทำการรักษาหรือกลุ่มที่

ติดตามได้ ปัจจุบันมีผู้เสนอแนะแนวทางที่หลากหลายในการพิจารณาให้การรักษา ซึ่งยังไม่มีแนวทางมาตรฐานที่เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไป เนื่องจากมีข้อมูลด้านธรรมชาติของโรค (natural history) เพิ่มขึ้นอยู่เสมอ รวมถึงมีการศึกษาความเสี่ยงของการรักษาแบบต่างๆ ทั้ง microsurgery และ endovascular surgery ซึ่งการพิจารณาว่าจะให้การรักษา UIA หรือไม่นั้นขึ้นอยู่กับปัจจัยด้านธรรมชาติของโรคและความเสี่ยงที่เกิดจากการ

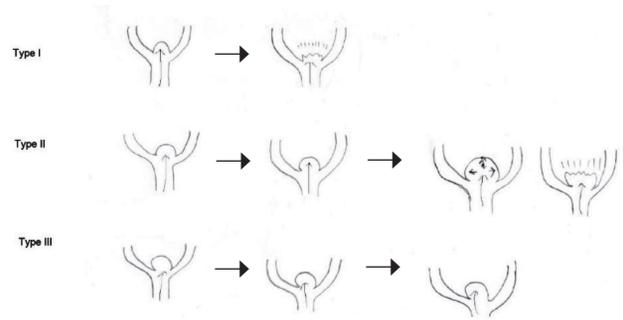
รักษา

### ระบาดวิทยา (Epidemiology)

Intracranial aneurysm พบได้ 3.2 % ของประชากรทั้งหมด<sup>1</sup> เป็นสาเหตุของกลุ่ม nontraumatic subarachnoid hemorrhage 80-85%<sup>2</sup> การทำชันสูตรศพพบว่ามีความ prevalence ในการพบ aneurysm 1-5 % โดยที่ 50-80% aneurysm พบว่าไม่มีการแตก<sup>3</sup> โดยในปัจจุบันยังพบได้มากขึ้นเนื่องจากเทคนิค brain MRA หรือ brain CTA ที่พัฒนามากขึ้น UIA พบได้บ่อยเพศหญิงมากกว่าเพศชาย 3:1<sup>4</sup> intracranial aneurysm โดยส่วนใหญ่เป็น sporadic มีส่วนน้อยที่เป็นโรคทางพันธุกรรม เช่น polycystic kidney disease, Marfan's syndrome, Ehlers-Danlos syndrome type IV, fibromuscular dysplasia, moyamoya disease, sickle cell disease และ arteriovenous malformation ของสมอง<sup>5,6</sup> ในกลุ่มผู้ป่วย autosomal dominant polycystic kidney disease พบ intracranial aneurysm 5-40% และเป็น multiple aneurysm 10-30% ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ family history ถ้ามีหนึ่งคนในครอบครัวพบ aneurysm จะเพิ่มโอกาสที่พบในญาติ 4% แต่ถ้าพบตั้งแต่สองคนขึ้นไปจะเพิ่มโอกาส 8-10%<sup>7</sup> ปัจจุบันมีแนวทางในการคัดกรอง ผู้ป่วยที่มีญาติตั้งแต่สองคนขึ้นไปตรวจพบ intracranial aneurysm และกลุ่มผู้ป่วย autosomal dominant polycystic kidney<sup>8</sup>

### พยาธิวิทยาและพยาธิสรีรวิทยา (Pathology and Pathophysiology)

ปัจจัยทางพันธุกรรมยังไม่สามารถอธิบายได้ชัดเจน gene ที่คาดว่าจะมีความเกี่ยวข้องมากที่สุดคือ chromosome 9 บน CDKN2B, chromosome 8 บน SOX 17 และ chromosome 4 บน EDNRA<sup>9</sup> ความดันโลหิตสูงและการสูบบุหรี่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดก่อให้เกิด aneurysm และเกิดการแตกของ aneurysm<sup>5,6</sup> ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบคือ มีการลดลงของ tunica media เกิด structural defect ร่วมกับ hemodynamics stress เกิด



รูปที่ 1 แบบที่ 1 aneurysm มีการโตมากขึ้นจนแตก แบบที่ 2 aneurysm หยุตโตแต่เมื่อมีสิ่งมากระตุ้นจากภายนอกจะทำให้เกิด ruptured aneurysm แบบที่ 3 aneurysm หยุตโตและไม่มีการแตกตามมา (modified from : Yonekura et al.<sup>12</sup>)

outpouching บริเวณ arterial branch ทำให้เกิด aneurysm<sup>10,11</sup> Yonekura และคณะ ทำการศึกษา natural course ของ intracranial aneurysm โดยแบ่งได้เป็น 3 แบบ คือ แบบที่ 1 aneurysm มีการโตมากขึ้นจนแตกซึ่งเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของ subarachnoid hemorrhage แบบที่ 2 aneurysm หยุตโตแต่เมื่อมีสิ่งมากระตุ้นจากภายนอกจะทำให้เกิดการแตก แบบที่ 3 คือ aneurysm หยุตโตและไม่มีการแตกตามมาซึ่งก็คือ UIA<sup>12</sup> ดังรูปที่ 1

### การดำเนินโรค (Natural history)

มีหลายการศึกษาเกี่ยวกับการดำเนินโรคของ UIA และมีการวิเคราะห์ความเสี่ยงของการแตก ในที่นี้จะแบ่งออกเป็นการศึกษาแบบ retrospective และ prospective study

#### การศึกษาแบบ retrospective

ในปี ค.ศ. 1987 Wiebers และคณะศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 130 ราย ติดตามไปเฉลี่ย 8.3 ปี พบว่า aneurysm ที่ขนาดน้อยกว่า 10 มม. ไม่เกิดการแตก แต่ aneurysm ที่มีขนาดตั้งแต่ 10 มม. ขึ้นไปจะมีโอกาสเกิดการแตก โดย aneurysm ที่มีขนาด 10-15 มม. มีโอกาสแตก 3.3% ต่อปี ขนาด 16-25 มม. มีโอกาสแตก 5.6% ต่อปี ขนาดมากกว่า 25 มม. มีโอกาสแตก 8.9% ต่อปี จึงให้ข้อสรุปว่า ขนาดมีผลต่อการแตกของ

aneurysm<sup>13</sup>

ในปี ค.ศ. 1988 Wiebers และคณะศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 65 ราย aneurysm จำนวน 81 UIA พบว่า aneurysm ที่มีโอกาสแตกคือ ขนาดตั้งแต่ 10 ม.ม.<sup>14</sup>

ในปี ค.ศ. 1998 The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่หนึ่ง 727 ราย ไม่มีประวัติ subarachnoid hemorrhage ก่อนหน้า กลุ่มที่สอง 722 ราย มีประวัติของ subarachnoid hemorrhage พบว่า aneurysm ที่มีขนาดตั้งแต่ 10 ม.ม. ในกลุ่มที่มีประวัติ subarachnoid hemorrhage มีโอกาสแตก 0.5% ต่อปีซึ่งสูงกว่าในกลุ่มที่ไม่มีประวัติ subarachnoid hemorrhage และยังพบว่า aneurysm ที่มีขนาดตั้งแต่ 10 ม.ม. จะมีโอกาสแตก 0.7% ต่อปี<sup>15</sup>

ในปี ค.ศ. 2000 Juvela และคณะศึกษาในผู้ป่วย 142 ราย จำนวน 181 UIA โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ ค.ศ. 1950 ติดตามผู้ป่วยเฉลี่ยนาน 19.7 ปี พบว่า ปัจจัยสำคัญในการแตกคือ การสูบบุหรี่, อายุมากและขนาด

**ตารางที่ 1** สรุปปัจจัยเสี่ยงในการแตกของ Unruptured intracranial aneurysm จาก retrospective study

Author	Year	Factors affecting rupture
Wieber et al. <sup>13</sup>	1987	Size of aneurysm
Wieber et al. <sup>14</sup>	1988	Size of aneurysm $\geq$ 10 mm.
ISUIA <sup>15</sup>	1998	Size of aneurysm $\geq$ 10 mm.
Juvela et al. <sup>16</sup>	2000	Smoking Old age Size of aneurysm
Wermer et al. <sup>17</sup>	2007	Age $\geq$ 60 years Female sex Japannese and Finnish Size of aneurysm $\geq$ 5 mm. Location : posterior circulation Symptomatic aneurysm

ISUIA = International study of unruptured intracranial aneurysms

ผู้ศึกษาได้แนะนำว่าในผู้ป่วยสูงอายุที่มี aneurysm ขนาดเล็กและไม่สามารถผ่าตัดได้ให้หยุดสูบบุหรี่เพื่อลดโอกาสการแตกของ aneurysm<sup>16</sup>

ในปี ค.ศ. 2007 Wermer และคณะทำการศึกษาบทความย้อนหลังตั้งแต่ ค.ศ. 1996 จากบทความ 19 บทความ จำนวนผู้ป่วย 4,705 ราย จำนวน 6,556 UIA พบว่าปัจจัยสำคัญของการแตกได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี, เพศหญิง, เชื้อชาติญี่ปุ่นและฟินแลนด์, ขนาดตั้งแต่ 5 ม.ม., ตำแหน่ง posterior circulation และ aneurysm ที่มีอาการ<sup>17</sup> การศึกษาวิจัย retrospective ได้สรุปข้อมูลไว้ในตารางที่ 1

### การศึกษาแบบ prospective

ในปี ค.ศ. 2003 ISUIA ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 1,692 ราย จำนวน 2,686 UIA ผลการศึกษาพบว่า aneurysm มีโอกาสแตกสูงกว่าในกลุ่มที่มีขนาดตั้งแต่ 7 ม.ม., ประวัติ subarachnoid hemorrhage, ตำแหน่ง posterior circulation และ internal carotid artery-posterior communicating artery (IC-PC)<sup>18</sup>

ในปี ค.ศ. 2009 Ishibashi และคณะศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 419 คน จำนวน 525 UIA ผลการศึกษาพบว่า ขนาด, ตำแหน่ง posterior circulation และประวัติ subarachnoid hemorrhage มีผลทำให้ aneurysm มีโอกาสแตกสูงมากขึ้น<sup>19</sup>

ในปี ค.ศ. 2010 Sonobe และคณะศึกษาในผู้ป่วย 374 ราย จำนวน 448 UIA โดยเป็นการศึกษาใน aneurysm ที่มีขนาดน้อยกว่า 5 ม.ม. พบว่ามีโอกาสแตกน้อยมาก และจากการศึกษาได้ข้อสรุปว่า aneurysm ที่มีโอกาสแตกสูงในกลุ่มที่มีขนาดตั้งแต่ 4 ม.ม., อายุมากกว่า 50 ปี, ประวัติความดันโลหิตสูง, aneurysm หลายตำแหน่ง<sup>20</sup>

ในปี ค.ศ. 2012 Morita และคณะศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 5,720 ราย จำนวน 6,697 UIA รวบรวมข้อมูล aneurysm ที่มีขนาดตั้งแต่ 3 ม.ม. ในผู้ป่วยอายุ 20 ปีขึ้นไป จากการศึกษาพบว่า aneurysm ขนาดตั้งแต่ 7 ม.ม. เพิ่มโอกาสแตกมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยตำแหน่งเมื่อ

**ตารางที่ 2** สรุปปัจจัยเสี่ยงในการแตกของ Unruptured intracranial aneurysm จาก prospective study

Author	Year	Factors affecting rupture
ISUIA <sup>18</sup>	2003	Size of aneurysm $\geq$ 7 mm. Location : posterior circulation, IC-PC History of subarachnoid hemorrhage
Ishibashi et al. <sup>19</sup>	2009	Size of aneurysm Location : posterior circulation History of subarachnoid hemorrhage
Sonobe et al. <sup>20</sup>	2010	Size of aneurysm $\geq$ 4 mm. Age $\geq$ 50 years Hypertension Multiple aneurysm
Morita et al. <sup>21</sup>	2012	Size of aneurysm $\geq$ 7 mm. Location : ACoA, IC-PC Daughter sac
Juvela et al. <sup>22</sup>	1998	Alcohol drinking Smoking
Juvela et al. <sup>23</sup>	2013	Size of aneurysm $\geq$ 7 mm. Old age Alcohol drinking Smoking
Korja et al. <sup>24</sup>	2014	Size of aneurysm $\geq$ 7 mm. Female sex Smoking
Hishikawa et al. <sup>25</sup>	2015	Age $\geq$ 80 years Size of aneurysm $\geq$ 7 mm. Location : IC-PC
Murayama et al. <sup>26</sup>	2016	Size of aneurysm $\geq$ 5 mm. Location : vertebral artery, IC-PC History of subarachnoid hemorrhage Daughter sac

ACoA = anterior communicating artery, IC-PC = internal carotid artery-posterior communicating artery, ISUIA = International study of unruptured intracranial aneurysms investigator

เปรียบระหว่าง middle cerebral artery(MCA) และ IC-PC พบว่า IC-PC โอกาสแตกมากกว่า และ aneurysm ที่มี daughter sac จะมีโอกาสแตกมากขึ้น<sup>21</sup>

ในปี ค.ศ. 2013 Juvela และคณะศึกษาข้อมูลจาก aneurysm จำนวน 181 UIA พบว่า aneurysm จะมีโอกาสแตกมากขึ้นในกลุ่มที่มีขนาดตั้งแต่ 7 มม. อายุที่มากขึ้น การดื่มสุราและสูบบุหรี่<sup>22</sup> ซึ่งในปี 1993 Juvela ได้ตีพิมพ์การศึกษาว่าการดื่มสุราและสูบบุหรี่มีผลต่อการเพิ่มโอกาสแตกเช่นเดียวกัน<sup>23</sup>

ในปี ค.ศ. 2014 Korja และคณะศึกษาข้อมูลจากผู้ป่วยชาวฟินแลนด์จากผู้ป่วยจำนวน 118 ราย พบว่า aneurysm จะมีโอกาสแตกมากขึ้นในกลุ่มที่มีขนาดตั้งแต่ 7 มม. เพศหญิงและการสูบบุหรี่<sup>24</sup>

ในปี ค.ศ. 2015 Hishikawa และคณะได้ศึกษา UIA ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป ในชาวญี่ปุ่น มีจำนวนผู้ป่วย 1,896 ราย จำนวน 2,227 UIA สรุปได้ว่าสิ่งที่ส่งผลต่อการแตก คือ อายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป ขนาดตั้งแต่ 7 มม. และตำแหน่ง IC-PC<sup>25</sup>

ในปี ค.ศ. 2016 Murayama และคณะศึกษาการดำเนินโรคจาก aneurysm ที่มีขนาดตั้งแต่ 2 มม.ขึ้นไป จำนวน 1,556 ราย จำนวน 1,960 aneurysm พบว่า aneurysm จะมีโอกาสแตกถ้ามีขนาดตั้งแต่ 5 มม. ตำแหน่งที่มีโอกาสแตกสูง คือ vertebrobasilar artery, IC-PC aneurysm ที่มี daughter sac และ ประวัติ subarachnoid hemorrhage<sup>26</sup>

การศึกษาวินิจฉัย prospective ได้สรุปข้อมูลไว้ในตารางที่ 2

จากข้อมูลการดำเนินโรคข้างต้น ผู้ประพันธ์ได้สรุปปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการแตกของ UIA ออกได้เป็น 2 กลุ่มได้แก่

## 1. ปัจจัยที่ไม่สามารถควบคุมได้ ได้แก่

### 1.1 ขนาด (size)

ขนาดที่มีผลต่อการแตกของ UIA<sup>13,14,15,16,17,18,19,20,21,23,24,25,26</sup> การศึกษาในช่วงค.ศ. 1988 จากขนาดตั้งแต่ 10 มม.<sup>14,15</sup> ลดลงมาเป็น ขนาดตั้งแต่ 7 มม. ซึ่ง

เป็นขนาดที่อ้างอิงถึงบ่อยที่สุด<sup>18,21,23,24,25</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า aneurysm ที่มีขนาดตั้งแต่ 4 ม.ม.<sup>20</sup> และ 5 ม.ม.<sup>17,26</sup> มีผลต่อการแตกของ aneurysm

#### 1.2 ตำแหน่ง (location)

ตำแหน่งที่มีผลต่อการแตกของ UIA คือ posterior circulation<sup>17,18,19,26</sup>, anterior communicating artery<sup>21</sup>, IC-PC<sup>18,21,25,26</sup>

#### 1.3 อายุ (age)

อายุที่มากขึ้นมีผลต่อการแตกของ UIA<sup>16,17,20,23,25</sup> ซึ่งทุกการศึกษาเป็นในทิศทางเดียวกัน

#### 1.4 ลักษณะของ aneurysm (characteristic of aneurysm)

Aneurysm ที่มีหลายตำแหน่ง<sup>20</sup>, aneurysm ที่พบ daughter sac<sup>21,26</sup> และ aneurysm ที่มีอาการ<sup>17</sup> พบว่ามีผลต่อการแตกของ UIA

#### 1.5 ลักษณะส่วนบุคคล (patient profile)

ผู้ป่วยที่มีประวัติ subarachnoid hemorrhage มาก่อน<sup>18,19,26</sup> และมีการศึกษาที่กล่าวถึงว่าเพศหญิง<sup>17,24</sup>, เชื้อชาติญี่ปุ่นและฟินแลนด์<sup>17</sup> ที่มีผลต่อการแตกของ UIA

**2. ปัจจัยที่สามารถควบคุมได้** ได้แก่ การสูบบุหรี่ (smoking)<sup>16,22,23,24</sup> การดื่มสุรา (alcohol drinking)<sup>23</sup> และความดันโลหิตสูง (hypertension)<sup>20</sup> ซึ่งปัจจัยเหล่านี้มีความสำคัญเพราะผู้ป่วยสามารถควบคุมได้ทำให้ลดโอกาสแตกของ UIA

## ผลการรักษาและความเสี่ยง (Management outcome and risks)

มีการศึกษาหลายฉบับเกี่ยวกับผลของการรักษา UIA และมีการประเมินถึงปัจจัยเสี่ยงของการรักษา

ในปี ค.ศ. 1994 King และคณะศึกษาแบบ meta-analysis จาก 28 บทความ ผู้ป่วยจำนวน 733 ราย ผลการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่นัดมาผ่าตัด UIA มีโอกาสเกิด morbidity 4.1% และ mortality 1.0.% แต่ไม่มีน้ำหนักพอที่จะบอกได้ว่าปัจจัยเสี่ยงคืออะไร<sup>27</sup>

ในปี ค.ศ. 1998 Raaymaker และคณะศึกษา meta-

analysis จาก 61 บทความ ผู้ป่วยจำนวน 2,460 ราย ผลการศึกษาพบว่า ผลการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่นัดมาผ่าตัด UIA มีโอกาสเกิด morbidity 10.9 % และ mortality 2.6 % ปัจจัยที่มีผล คือ ตำแหน่ง IC-PC และ giant aneurysm<sup>28</sup>

ในปี ค.ศ. 2001 Johnston และคณะศึกษา retrospective cohort ในผู้ป่วยจำนวน 2,069 ราย แบ่งเป็น open surgery 1,699 ราย และ endovascular management 370 ราย พบว่า open surgery ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตมากกว่า ผลข้างเคียงหลังการรักษาสูงกว่า นอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนานกว่าและมีค่าใช้จ่ายสูงกว่า การรักษาด้วย endovascular management<sup>29</sup>

ในปี ค.ศ. 2003 ISUIA เปรียบเทียบผู้ป่วย UIA ระหว่างการรักษาด้วย open surgery และ endovascular management สิ่งที่บอกว่าผลการรักษาด้วย open surgery ออกมาไม่ดี คือ อายุมากกว่า 50 ปี ขนาด aneurysm ตั้งแต่ 12 ม.ม. ตำแหน่ง posterior circulation ประวัติเส้นเลือดในสมองตีบและประวัติ ruptured aneurysm จากตำแหน่งอื่น สิ่งที่บอกว่าผลการรักษาด้วย endovascular management ออกมาไม่ดี คือ ขนาดมากกว่า 12 ม.ม. และตำแหน่ง posterior circulation<sup>30</sup>

การศึกษาวิจัยได้สรุปข้อมูลไว้ในตารางที่ 3

## Management of UIA

มีหลายบทความนำเสนอแนวทางในการตัดสินใจให้การรักษาผู้ป่วย UIA

ในปี ค.ศ. 2010 Morita นำมาจาก Guideline of the society of Screening of Asymptomatic cerebral disorder ของประเทศญี่ปุ่น ปี 2008 ในเสนอแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วย UIA ว่าควรทำการรักษาผู้ป่วยมีชีวิตได้อีกอย่างน้อย 10-15 ปี ร่วมมีขนาด aneurysm ตั้งแต่ 5 ม.ม. แต่ในกรณีที่ aneurysm มีขนาดน้อยกว่า 5 ม.ม. ให้พิจารณาทำการรักษาในกรณีที่ aneurysm มีสิ่งเหล่านี้ อย่างใดอย่างหนึ่งประกอบ ได้แก่ มีอาการ (symptomatic aneurysm), อยู่ในตำแหน่ง anterior communicating ar-

ตารางที่ 3 สรุปผลของการรักษา Unruptured intracranial aneurysm

Author/Year	Number of case	Type of study	Risk		Risk factor
			Morbidity	Mortality	Insufficient support
King et al. <sup>27</sup> 1994	733 patients Open surgery	Meta-analysis 28 studies	4.1%	1.0%	
Raaymaker et al. <sup>28</sup> 1998	2,460 patients Open surgery	Meta-analysis 28 studies	10.9 %	2.6%	IC-PC Giant aneurysm
Johnston et al. <sup>29</sup> 2001	2,069 patients 1,699 Open surgery 370 Endovascular	Multicenter Retrospective cohort	Open surgery 25 11	3.5 3.5 0.5	Open surgery
ISUIA <sup>30</sup> 2003	1,917 Open surgery 451 Endovascular	Multicenter Prospective cohort	Open surgery 11.7 7.3	1.5 1.5 1.7	<b>Open surgery:</b> Age > 50 yr. Size ≥ 12 mm, Posterior circulation History of is chemic stroke History of ruptured aneurysm <b>Endovascular:</b> Size > 12mm. Posterior circulation

IC-PC = internal carotid artery-posterior communicating artery

tery, IC-PC หรือ posterior circulation aneurysm, มี daughter sac, irregular shape หรือ large dome-neck aspect ratio ในกรณีนี้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษา ให้แนะนำผู้ป่วยหยุดสูบบุหรี่ การดื่มสุรา และควบคุมโรคความดันโลหิตสูงให้ปกติ จากนั้นให้ตรวจติดตามโดยภาพถ่ายทางรังสีความละเอียดสูงทุกๆ ครั้งปีหรือหนึ่งปี ถ้าพบว่ามี การเปลี่ยนแปลงของขนาดหรือรูปร่าง ให้ทบทวนแนวทางการรักษาอีกครั้ง<sup>31</sup>

ในปี 2014 ได้มีผู้ศึกษาการดำเนินโรคของ UIA จนสามารถนำมาสรุปข้อบ่งชี้ในการรักษาต่างๆ ดังนี้

Greving และคณะได้นำการศึกษา 6 ฉบับมาศึกษา และได้คิดค้น PHASES score เพื่อช่วยในการบอกโอกาสแตกของ aneurysm ในช่วง 5 ปี (5-year risk of aneurysm rupture) ได้แก่ ประชากร (population), ความดัน

โลหิตสูง (hypertension), อายุ (age), ขนาดของ aneurysm (size of aneurysm), ประวัติ SAH (earlier SAH) และตำแหน่งของ aneurysm (site of aneurysm) คำนวณออกมาเป็นคะแนนเพื่อตัดสินใจในการรักษา โดยค่าที่มากจะพบว่ามีโอกาสแตกสูงมากขึ้น ค่าของโอกาสแตกสูงที่สุดคือ 17.8% และต่ำสุดคือ 0.4%<sup>32</sup>

Etminan และคณะได้ศึกษางานวิจัยเกี่ยวกับ UIA สรุปสิ่งที่นำมาพิจารณาการรักษาออกเป็น 3 กลุ่ม<sup>33</sup> คือ

#### 1. ปัจจัยจากผู้ป่วย

- ควรทำการรักษา คือ อายุน้อยกว่า 30 ปี, บุคคลในครอบครัวมีประวัติ intracranial aneurysm, มีประวัติ SAH จากตำแหน่งอื่น, มีการใช้โคโคติน

- ควรติดตามดูอาการ คือ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว ทำให้ไม่สามารถมีชีวิตได้นานเกิน 5-10 ปีหรือเป็น โรค

neurocognitive disorder

## 2. ปัจจัยจาก aneurysm

- ควรทำการรักษา คือ aneurysm ขนาดตั้งแต่ 13 ม.ม., ลักษณะ sac lobulation, ตำแหน่ง anterior communicating artery, IC-PC, basilar artery bifurcation, ขนาดใหญ่ขึ้นหรือรูปร่างเปลี่ยนแปลง, มีอาการ เช่น เส้นประสาทสมองผิดปกติ, อาการจากการกดทับ, เกิดลิ่มเลือดจาก UIA

## 3. ปัจจัยที่นำมาตัดสินใจรักษา

- ควรติดตามดูอาการ คือ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 80 ปี หรือ มีชีวิตอยู่ได้นานน้อยกว่า 5 ปี

ในปี ค.ศ. 2015 Etminan และคณะได้คิดค้น unruptured intracranial aneurysm treatment score (UIAS) โดยร่วมกับแพทย์สาขาประสาทศัลยศาสตร์ สาขาประสาทวิทยา สาขาประสาทวิทยารังสี สาขาระบาดวิทยาคลินิก โดยข้อแรกพิจารณาจากผู้ป่วย ได้แก่ อายุ สิ่งที่เป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดการแตก อาการ อายุที่คาดว่าจะอยู่ได้นานกี่ปี โรคร่วม ข้อสองพิจารณาจาก aneurysm ได้แก่ ขนาด รูปร่าง ตำแหน่ง การเปลี่ยนแปลงภาพทางรังสี โดยทั้งสองจะแบ่งแยกกว่าเป็นคะแนนของกลุ่มที่ควรทำการรักษา กับกลุ่มที่สามารถติดตามดูอาการ<sup>34</sup>

ในปี ค.ศ. 2016 ได้มีผู้ศึกษาการดำเนินโรคของ UIA จนสามารถนำมาสรุปข้อบ่งชี้ในการรักษาต่างๆ ดังนี้

Guan และคณะศึกษาชนิด retrospective review ในผู้ป่วยจำนวน 424 รายว่าลักษณะใดที่แยกผู้ป่วยควรทำการรักษาหรือตรวจติดตาม ได้สรุปข้อบ่งชี้ในการรักษา ได้แก่ อายุมากกว่า 65 ปี, ขนาด aneurysm  $8.32 \pm 6.75$  ม.ม., จำนวน aneurysm ที่มากกว่าหนึ่งตำแหน่ง, charlson comorbidity index  $1.87 \pm 1.53$ , เชื้อชาติผิวขาว, ระยะทางจากที่พักอาศัยไปสถานพยาบาล ส่วนตำแหน่งของ aneurysm ที่มีโอกาสแตก เช่น anterior communicating artery หรือ IC-PC ไม่ได้อยู่ในข้อบ่งชี้ซึ่งอาจเกิดจากที่ UIA ในตำแหน่งเหล่านั้นในการศึกษาบ่อยเกินไป<sup>35</sup>

Nasr และคณะทำการทบทวนบทความสรุปลักษณะของ aneurysm ที่สามารถทำการรักษาโดยการตรวจติดตามภาพถ่ายทางรังสี ได้แก่ aneurysm ที่มีขนาดเล็กพร้อมกับ PHASES score ให้คะแนนต่ำ อายุมาก หรือมีโรคร่วมที่ทำให้ผู้ป่วยอยู่ได้อีกไม่นาน<sup>36</sup>

Gillani และคณะศึกษาชนิด retrospective review ในผู้ป่วยจำนวน 88 ราย จำนวน 111 UIA สรุปข้อบ่งชี้ในการรักษา ได้แก่ aneurysm ขนาดตั้งแต่ 5 ม.ม., ตำแหน่ง posterior circulation, เพศหญิง, โรคความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่และผู้ป่วยที่อายุน้อย<sup>37</sup>

การศึกษาวิจัยได้สรุปข้อมูลไว้ในตารางที่ 4

Tarlov และคณะแนะนำว่า ในกลุ่มผู้ป่วยในกลุ่มตรวจติดตาม สิ่งสำคัญคือ การควบคุมปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ aneurysm มีขนาดโตมากขึ้นหรือแตก ได้แก่ ความดันโลหิตสูง (hypertension) ต้องควบคุมให้อยู่ในเกณฑ์ที่ปกติ การเลิกสูบบุหรี่ (smoking cessation) การดื่มสุรา (alcohol drinking) ให้ดื่มในปริมาณที่ไม่มาก การใช้ anti-coagulant พบว่าทำให้ผู้ป่วยอาการแย่ลงหากเกิดการแตกแต่ไม่พบว่าทำให้เกิดการแตกมากขึ้น ดังนั้นการใช้ยากกลุ่มนี้ควรพิจารณาถึงเหตุผลที่ต้องใช้ให้ชัดเจนรวมทั้งควรให้ข้อมูลกับผู้ป่วยถึงผลที่ตามมา<sup>38</sup>

การติดตามภาพถ่ายรังสีในผู้ป่วยโดยใช้ MRA หรือ CTA ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนถึงระยะเวลาที่เหมาะสมแต่ได้มีการศึกษาไว้บางส่วน ดังนี้

ในปี ค.ศ. 2006 Miyaza และคณะพบว่า aneurysm ที่มีขนาด 2-3 ม.ม. แนะนำให้ติดตามภาพถ่ายรังสีที่หนึ่งและสองปีตามลำดับ ถ้า aneurysm มีขนาดเท่าเดิมให้ติดตามห่างมากขึ้นได้ แต่ถ้ามีขนาดโตมากขึ้นให้ทำการรักษา<sup>39</sup>

ในปี ค.ศ. 2009 Burn และคณะศึกษาแบบ retrospective ในผู้ป่วยจำนวน 165 ราย จำนวน 191 UIA ติดตามโดยใช้ MRA เป็นเวลา 4 ปี พบว่า 10% ของ aneurysm ทั้งหมดมีขนาดโตมากขึ้น โดย aneurysm ขนาดน้อยกว่า 8 ม.ม. มีโอกาสโตขึ้น 6.9% ขนาด 8-12 ม.ม. มีโอกาสโตขึ้น 25% และ ขนาดมากกว่า 12 ม.ม.

ตารางที่ 4 สรุปข้อมูลงานวิจัยในการพิจารณาทำการรักษาผู้ป่วย unruptured intracranial aneurysm

Author/Years	Type	Patient	Indication for management
Morita et al. <sup>31</sup> 2010	Review	-	Life expectancy of more than 10-15 years with following 1. Size of aneurysm $\geq$ 5 mm. 2. Size of aneurysm < 5 mm. with 1) symptomatic 2) locate at ACoA, IC-PC, posterior circulation 3) aneurysm with daughter sac, irregular shape, or large dome-neck ratio
Greving et al. <sup>32</sup> 2014	Systematic review of 6 prospective	8,439	Population Hypertension Age Aneurysm size Earlier SAH from another aneurysm Site of aneurysm
Etminan et al. <sup>33</sup> 2015	Review	-	Age < 30 years Family history of intracranial aneurysm History of other SAH Nicotine consumption Aneurysm size $\geq$ 13 mm. Saccular or lobulation Location : ACoA, IC-PC, basilar artery bifurcation Growth or de novo formation Symptomatic aneurysm
Guan et al. <sup>35</sup> 2016	Retrospective	424	Age $\geq$ 65 years Aneurysm size $8.32 \pm 6.75$ mm. Multiple aneurysms Charlson Comorbidity Index $1.87 \pm 1.53$ White race Longer travel distance
Nasr et al. <sup>36</sup> 2016	Review	-	Large aneurysm High PHASES score Young age Long life expectancy
Gillani et al. <sup>37</sup> 2016	Retrospective	111	Aneurysm size $\geq$ 5 mm. Posterior circulation Female sex Smoker Younger

ACoA = Anterior communicating artery

IC-PC = Internal carotid artery - posterior communicating artery

มีโอกาสดำเนินชีวิต 83%<sup>1</sup> และจากการศึกษาชี้แนะว่าในช่วง 3 ปีแรก ควรทำการติดตามภาพถ่ายทางรังสีอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง หลังจากนั้นจึงค่อยๆ ลดความถี่ลง<sup>40</sup>

จากข้อมูลการดำเนินโรค (natural history), ความเสี่ยงจากการรักษา และแนวทางในการตัดสินใจให้การรักษาต่างๆ ที่ได้รวบรวมมาข้างต้น ผู้ประพันธ์พอจะสรุปได้ว่า ในผู้ป่วย UIA ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้ ควรพิจารณาให้การรักษา

ผู้ป่วยที่มี life expectancy > 5-10 ปี หรือมีอายุ < 80 ปี<sup>33</sup> ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้ข้อใดข้อหนึ่ง

1. Aneurysm size > 4-7 mm.
2. Location: anterior communicating artery, IC-PC, posterior circulation
3. History of subarachnoid hemorrhage
4. Aneurysm shape: daughter sac, bleb, irregularity, high dome-neck ratio
5. Symptomatic aneurysm
6. Multiple aneurysms

โดยในรายที่ไม่เข้าเกณฑ์ตามลักษณะข้างต้น พิจารณาให้การตรวจติดตาม และปรับลดปัจจัยเสี่ยงที่สามารถปรับได้ คือ รักษาภาวะความดันโลหิตสูง และหยุดสูบบุหรี่ และตรวจติดตามภาพถ่ายทางรังสีด้วย MRA หรือ CTA อย่างน้อยปีละหนึ่งครั้ง ติดต่อกันสามปี หลังจากนั้นจึงค่อยๆ ลดความถี่ลง ถ้าพบว่าขนาดของ aneurysm มีการโตมากขึ้นหรือรูปร่างเปลี่ยนแปลง ให้ทบทวนแนวทางการรักษาผู้ป่วยอีกครั้ง

### Endovascular treatment or Surgical clipping

เมื่อพิจารณาแล้วว่าควรให้การรักษาผู้ป่วยรายใดแล้ว ขั้นตอนต่อไปคือการพิจารณาว่าจะให้การรักษาด้วยวิธีใด ซึ่งได้แก่ การผ่าตัด (microsurgical clipping) หรือ การรักษาทางประสาทรังสีร่วมรักษา (Endovascular treatment) มีบทนิพนธ์หลายฉบับได้ทำการศึกษาผลการรักษาของการรักษาแบบต่างๆ ดังได้รวบรวมมาดังต่อไปนี้ ในปี ค.ศ. 2015 Ajiboye และคณะ แนะนำว่าการรักษา

แบบ microsurgical clipping เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปี, aneurysm ที่มีขนาดเล็กกว่า 10 ม.ม., ตำแหน่ง anterior circulation, wide neck aneurysm หรือพบ branch ออกจาก aneurysm neck หรือ sac โดยที่ผู้ป่วยต้องไม่มีความเสี่ยงในการรักษาโดยการผ่าตัด การรักษาแบบ endovascular treatment เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีโรคร่วมทางอายุรกรรมมากหรือความเสี่ยงจากการผ่าตัด, narrow neck แต่ aneurysm ที่ wide neck สามารถทำการรักษาโดย endovascular treatment ได้ โดยใช้วิธีการ stent assisted coiling หรือ balloon angioplasty assisted coiling<sup>41</sup>

ในปี ค.ศ. 2015 Thompson และคณะได้เสนอแนวทางการรักษา UIA ว่าการรักษา microsurgical clipping เหมาะสำหรับผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปี, aneurysm ขนาดเล็ก (< 12 ม.ม.), ตำแหน่ง anterior circulation และควรทำในสถานที่ที่ทำการผ่าตัดโดยวิธีนี้อย่างน้อยปีละ 20 ราย การรักษาแบบ endovascular treatment ไม่ได้กล่าวไว้ว่าเหมาะในกลุ่มไหนแต่ควรทำในสถานที่ทำเป็นประจำ<sup>42</sup>

ในปี ค.ศ. 2016 Nars และคณะเขียนบทความแนะนำว่า การรักษา microsurgical clipping เหมาะสำหรับผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 50 ปี, aneurysm ขนาดเล็ก, ตำแหน่ง anterior circulation, wide-neck aneurysm หรือพบ branch ออกจาก aneurysm neck หรือ sac การรักษาแบบ endovascular management เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปี, ผู้ป่วยที่ไม่เหมาะกับการผ่าตัด, narrow neck และตำแหน่ง posterior circulation<sup>43</sup> การศึกษาวิจัยได้สรุปข้อมูลไว้ในตารางที่ 5

จากข้อมูลที่น่ามาศึกษาจึงสรุปได้ว่า การรักษาโดย microsurgical clipping เหมาะสมในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 50 ปี, aneurysm ที่มีขนาดเล็กกว่า 10-12 ม.ม., anterior circulation, wide-neck aneurysm หรือมี branches ออกมาจาก aneurysm necks หรือ sac, ผู้ป่วยต้องไม่มีโรคร่วมที่เสี่ยงต่อการผ่าตัดและควรจะทำการรักษาในสถานที่ที่มีประสบการณ์ในการรักษา

ตารางที่ 5 สรุปข้อบ่งชี้ในการเลือกวิธีการรักษาโดย microsurgical clipping หรือ endovascular treatment

Author	Type	Microsurgical clipping	Endovascular management
Ajiboye et al. <sup>41</sup> /2015	Review Article	Age < 50 Years Small aneurysms (< 10 mm.) Anterior circulation Wide-neck aneurysms or branches from aneurysm sac/neck	Several medical morbidity Narrow neck
Thompson et al. <sup>42</sup> /2015	Original article	Age < 50 years Size < 12 mm. Anterior circulation Perform in high volume center	Perform in high volume center
Nars et al. <sup>43</sup> /2016	Original article	Age < 50 years Small aneurysms (< 10 mm.) Anterior circulation Wide-neck aneurysms or branches from aneurysm sac/neck	Age > 50 years Patients with surgical risk Narrow neck aneurysm Posterior circulation location

การรักษาโดย endovascular treatment เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี, ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงจากการผ่าตัด, posterior circulation, narrow neck aneurysm และควรทำการรักษาในสถานที่ที่ทำการรักษาเป็นประจำ

### บทสรุป (Conclusion)

การพิจารณาให้การรักษาผู้ป่วย unruptured intracranial aneurysm (UIA) ควรพิจารณาจากความเสี่ยงของการแตก (natural history) และความเสี่ยงจากการรักษาแบบต่างๆ ซึ่งข้อมูลต่างๆเหล่านี้ ผู้นิพนธ์ได้พยายามรวบรวมให้เป็นปัจจุบันมากที่สุด ในอนาคตอาจมีข้อมูลต่างๆ เพิ่มมากขึ้นทำให้การตัดสินใจในการให้การรักษาเปลี่ยนไป ดังนั้นประสาทศัลยแพทย์ควรให้การรักษาตามผลงานนิพนธ์ต่างๆอย่างสม่ำเสมอเพื่อก่อให้เกิดผลที่ดีที่สุดกับผู้ป่วย

### References

1. 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;10:626-36.
2. Jakubowski J, Kendall B. Coincidental aneurysms with tumours of pituitary origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:972-8.
3. Connolly ES, Solomon RA. Management of unruptured aneurysms, in management of cerebral aneurysms. *Saunders* 2004:271-85.
4. Chason JL, Hindman WM. Berry aneurysms of the circle of Willis; results of a planned autopsy study. *Neurol* 1958;8:41-4.
5. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997;336:28-40.
6. Schievink WI. Erratum in intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997;336:1267.
7. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn LH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage overtime, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009;8:635-42.
8. Xu HW, Yu SQ, Mei CL, Li MH. Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-domi-

- nant polycystic kidney disease. *Stroke* 2011;42:204-6.
9. Alg VS, Sofat R, Houlden H, Werring DJ. Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurol* 2013;80:2154-65.
  10. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, Komotar RJ, Hickman ZL, Otten ML, et al. A Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008;39:2617-21.
  11. Powers WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 1991;29:231-40.
  12. Yonekura M. Small unruptured aneurysm verification; SUAVE study. *Japan Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004;44:213-4.
  13. Wiebers DO, Whisnant JP, Sundt TM Jr, Fallon WM. The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 1987;66:23-9.
  14. Wiebers DO, Whisnant JP, Fallon WM. The natural history of unruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1988;304:696-8.
  15. International study of unruptured intracranial aneurysms investigators. Unruptured intracranial aneurysms-risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 1998;339:1725-33.
  16. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 2000;93:379-87.
  17. Wermer MJH, Irene C, Algra A, Rinkel GJE. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysm in relation to patient and aneurysm. *Stroke* 2007;38:1404-10.
  18. International study of unruptured intracranial aneurysms investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003;362:103-10.
  19. Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, Saguchi T, Ebara M, Arakawa H. Unruptured intracranial aneurysm incidence of rupture and risk factor. *Stroke* 2009;40:313-6.
  20. Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, Kikuchi H. Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVE study, Japan. *Stroke* 2010;41:969-77.
  21. Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 2012;366:2474-82.
  22. Juvela S, Poussa K, Lehto H, Porras M. Natural history of unruptured intracranial aneurysms a long-term follow-up study. *Stroke* 2013;44:2414-21.
  23. Juvela S, Hillbom M, Numminen H. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1993;24:639-46.
  24. Korja M, Lehto H, Juvela S. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factor: a prospective Finnish cohort study. *Stroke* 2014;45:1958-63.
  25. Hishikawa T, Date I, Tokunaga K, Tominari S, Nozaki K, Shiokawa Y. Risk of rupture of unruptured cerebral aneurysm in elderly patient. *Neurology* 2015;85:1879-85.
  26. Murayama Y, Takao H, Ishibashi T, Saguchi T, Ebara M, Yuki I. Risk analysis of unruptured intracranial aneurysms prospective 10-Year cohort study. *Stroke* 2016;47:365-71.
  27. King JT Jr, Berlin JA, Flamm ES. Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a meta-analysis. *J Neurosurg* 1994;81:837-42.
  28. Raaymakers TWM, Rinkel GJE, Limburg M, Algra A. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 1998;29:1531-8.
  29. Johnston SC, Zhao S, Dudley A, Berman MF, Gress DR. Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California. *Stroke* 2001;32:597-605.
  30. International study of unruptured intracranial aneurysms investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of

- surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003;362:103-10.
31. Morita A, Kimura T, Shijima M, Sameshima T, Nishihara T. Unruptured intracranial aneurysm : current perspective on the origin and natural course, and quest for standard in the management strategy. *Neurol Med Chir(Tokyo)* 2010;50:777-87.
  32. Greving JP, Wermer MJH, 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;13:59-66.
  33. Etminan N, Beseoglu K, Barrow DL, Bederson J, Brown RD Jr, Connolly ES, et al. Multidisciplinary consensus on assessment of unruptured intracranial aneurysm: proposal of an international research group. *Stroke* 2014;45:1523-30.
  34. Etminan N, Brown RD Jr, Beseoglu K, Juvela S, Raymond J, Morita A, et al. The ruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology* 2015;85:881-9.
  35. Guan J, Karsy M, Couldwell WT, Schmidt RH, Taussky P, MacDonald JD, et al. Factors influencing management of unruptured intracranial aneurysms: an analysis of 424 consecutive patients. *J Neurosurg* 2017; 127:96-101
  36. Nasr DM, Brown RD Jr. Management of unruptured intracranial aneurysm. *Springer* 2016;18:86.
  37. Gillani RL, Podraza KM, Luthra N, Origitano TC, Schneck MJ. Factors influencing the management of unruptured intracranial aneurysms. *Cureus* 2016;8: e601.
  38. Tarlov N, Norbash AM, Nguyen TN. The safety of anticoagulation in patients with intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg* 2013;5:405-9.
  39. Miyazawa N, Akiyama I, Yamagata Z. Risk factors for growth of unruptured intracranial aneurysms: follow-up study by serial 0.5-T magnetic resonance angiography. *Neurosurgery* 2006;58:1047-52.
  40. Burns JD, Huston III J, Layton KF, Piepgras DG, Brown RD Jr, Intracranial aneurysm enlargement on serial magnetic resonance angiography: frequency and risk factors. *Stroke* 2009;40:406-11.
  41. Ajiboye N, Chalouhi N, Starke RM, Zanaty M, Bel R. Unruptured cerebral aneurysms: Evaluation and management. *ScientificWorldJournal* 2015;2015:1-10.
  42. Thompson BG, Brown RD Jr, Amin-Hanjani S, Broderick JP, Cockroft KM, Connolly Jr S, et al. Guidelines for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2015;46:2368-400.
  43. Nars DM, Brown RD Jr. Management of unruptured intracranial aneurysm. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:86.